UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

97

Année 1972 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ABDELHAMID SELMI
Né le 10 Juin 1945 à CASABLANCA - Maroc

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1972

LES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES DE L'ADULTE
PROBLEMES DIAGNOSTICS ET THERAPEUTIQUES
(EXPERIENCE DE 42 OBSERVATIONS)

Président : Monsieur DEROT, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Année 1972 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ABDELHAMID SELMI
Né le 10 Juin 1945 à CASABLANCA - Maroc

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 197

LES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES DE L'ADULTE
PROBLEMES DIAGNOSTICS ET THERAPEUTIQUES
(EXPERIENCE DE 42 OBSERVATIONS)

Président : Monsieur DEROT, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aux miens

A mes amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544720_0015

A Monsieur le Professeur M. DEROT

qui a bien voulu présider ma thèse

A Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

A Monsieur R. ASSAN

A Monsieur G. TCHOBROUTSKY

A Monsieur J.M. CORMIER

Monsieur J. RAUTUREAU

A Madame J. BOILEAU

Madame A. DELAGE

Mademoiselle A. FORGE

Madame F. GARNIER

Madame P. LAVENTURE

Madame C. MAZARGUIL

Mademoiselle F. MERLOTTO

A tous ceux que j'ai bien pu oublier.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL ET METHODES

1) Exposé analytique des observations

2) Dosage de la glycémie et de l'insulinémie

3) Conduite de l'exploration : Régime de Conn

III - RESULTATS

1) Etiologie clinique

2) Reconnaissance de l'hypoglycémie organique

3) Diagnostic étiologique :

a) L'hyperinsulinisme organique : reconnaissance et explorations fonctionnelles

b) Reconnaissance des autres causes d'hypoglycémie organique

4) Résultats thérapeutiques :

a) En fonction des causes d'hypoglycémie

b) En fonction des traitements administrés

IV - DISCUSSION

1) Rappel physiopathologique :

a) Chez le sujet normal

1- Régulation énergétique normale pendant le jeûne

2- Régulation des carburants pendant l'effort musculaire

3- Réaction adaptative à une hypoglycémie induite chez le sujet normal

b) Physiopathologie des hypoglycémies organiques endocriniennes

1- Dans les insulinomes

2- Dans les hypoglycémies organiques des autres endocrinopathies

3- Dans les hypoglycémies organiques par sarcome

4- Dans les hypoglycémies organiques avec tumeur hépatique.

2) Les problèmes de diagnostic différentiel :

a) Diagnostic avec les hypoglycémies fonctionnelles

b) Les hypoglycémies toxiques et iatrogènes

c) Les hyperinsulinismes factices

3) L'exploration réglée que nous proposons :

a) La reconnaissance de l'hypoglycémie organique

b) La reconnaissance de l'hyperinsulinisme organique

1- La réunion d'arguments négatifs

2- La démonstration de l'hyperinsulinisme

3- Le dosage de la Pro-insuline

4- La localisation artériographique

c) Les diagnostics difficiles : hyperinsulinisme organique associ

1- Hyperinsulinisme organique survenant chez un diabétiqu

2- Tumeurs insulino secrétantes associées à une tumeur extra-pancréatique

3- Recherche d'une polyadénomatose

4) Conduite thérapeutique proposée :

a) Le traitement de l'hyperinsulinisme organique tumoral

1- Les buts du traitement

2- Les moyens thérapeutiques et leur mise en jeu

b) Le traitement des hypoglycémies organiques d'autres causes

V - CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Les hypoglycémies organiques de l'adulte relèvent de causes diverses (tumeurs bêta-langerhansiennes insulino-sécrétantes, sarcomes et épithéliomas extra-pancréatiques, atteintes organiques du foie ou des systèmes hyperglycémiants de l'organisme).

Elles ont en commun un tableau clinique qui est dominé par les manifestations polymorphes, surtout neurologiques et psychiatriques, d'hypoglycémies profondes survenant spontanément, déclenchées ou aggravées par le jeûne et l'effort musculaire, et améliorées par l'absorption de glucides.

Le diagnostic positif de l'hypoglycémie organique repose sur le dosage de la glycémie vraie (glucose-oxydase) à jeun, sous régime normal, puis régime de Conn, éventuellement jeûne complet et effort musculaire (ces épreuves étant menées sous une stricte surveillance médicale). Les autres explorations fonctionnelles apparaissent inutiles pour le diagnostic positif, ou infidèles, ou dangereuses.

Pour établir le diagnostic étiologique d'une hypoglycémie organique démontrée, d'autres explorations sont indispensables : le dosage radio-immunologique des hormones de la glycorégulation, et avant tout de l'insulinémie, trouve ici sa place. Aux hypoglycémies de l'hyperinsulinisme organique (adénomes et carcinomes bêta-langerhansiens) s'opposent les autres hypoglycémies organiques (sans hyperinsulinémie).

L'hyperinsulinisme tumoral est la cause la plus fréquente des hypoglycémies organiques. La reconnaissance de cette étiologie conduit à des décisions thérapeutiques majeures : exérèse chirurgicale de la tumeur quand elle est possible, sinon administration au long cours d'agents hyperglycémiants

de maniement difficile (Diazoxide, Streptozotocine).

C'est dire que l'exploration fonctionnelle conduisant au diagnostic d'hypoglycémie organique, puis d'hyperinsulinisme tumoral, doit être menée avec rigueur. Même dans ces conditions d'ailleurs l'interprétation en reste parfois difficile et l'acquisition récente de diverses techniques complémentaires, ces dernières années, est loin d'être superflue.

La conduite que nous proposons ici repose sur l'analyse de 42 observations recueillies dans le service de la clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques ; elles comportent 31 insulinomes, 6 hypopituitarismes, 5 tumeurs extra-pancréatiques. Elles ont été confrontées à 117 observations où l'hypothèse d'une hypoglycémie organique a été écartée après une enquête aussi soigneuse que possible.

De cette expérience il paraît possible de dégager une conduite pratique pour le diagnostic et le traitement des hypoglycémies organiques. De plus, l'exploration organique de l'insulinémie dans un certain nombre d'insulinomes contribue à éclaircir la réponse insulinique de ces tumeurs endocriniennes

MATERIEL ET METHODES

- EXPOSE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame Marie L..., 46 ans, 53 kg pour 1,59 m, présente depuis deux ans une anxiété permanente et des troubles du comportement d'évolution paroxystique, survenant électivement le matin au lever, ou avant le repas de midi. Un coma, durant plusieurs heures (Décembre 1965), motive une hospitalisation en milieu psychiatrique pendant un mois (une tuméfaction du flanc droit est constatée à cette occasion). Deux autres comas surviennent dans les même conditions en Février et en Mars 1967, dates de ses hospitalisations. L'examen montre que le flanc droit est occupé par une tumeur du volume d'une tête d'enfant. La glycémie est à 0,30 g/l, la calcémie à 120 mg/l.

1° L'exploration de la glycorégulation :

Sous régime normal (250 g d'hydrates de carbone par vingt-quatre heures) les glycémies à jeun sont comprises entre 0,40 et 0,60 g/l (technique de Hoffman). L'institution du régime de Conn entraîne un effondrement de la glycémie et, à la trentième heure, un malaise hypoglycémique clinique avec glycémie à 0,26 g/l (technique à la glucose-oxydase) ; l'épreuve est alors interrompue.

L'administration de diazoxide (800 mg/j pendant trois jours) est suivie d'une hyperglycémie franche.

Des dosages d'insuline, d'hormone somatotrope et de glucagon ont été pratiqués sur des prélèvements sanguins isolés (régime normal et régime de Conn, traitement par le diazoxide) et au cours de deux épreuves de perfusion d'arginine pratiquées avant et pendant le traitement par le diazoxide. La technique radio-immunologique de Berson et Yalow a été employée pour le dosage de ces 3 hormones polypeptidiques. L'existence d'insulinémies

relativement élevées par rapport aux glycémies (première perfusion) est évocatrice d'un hyperinsulinisme organique.

Une artériographie bisélective coeliaque et mésentérique supérieure me montre pas d'image pancréatique anormale.

2° Exploration phosphocalcique :

La seule mesure des calcémies et phosphorémies (la malade recevant une alimentation qui apporte 600 mg de Ca^{++} et 900 mg de P^{--} par vingt-quatre heures en moyenne) suffit à affirmer l'hyperparathyroïdisme primitif. L'urographie intraveineuse montre un rein gauche normal, cependant qu'à droite 3 calculs radio-opaques occupent le bassinet. La fonction rénale est normale.

La recherche d'autres manifestations endocriniennes est négative.

3° Traitement et évolution post-opératoire :

Trois interventions chirurgicales sont successivement pratiquées à trois semaines d'intervalle l'une de l'autre :
-l'énucléation d'un adénome céphalique superficiel unique (par le Professeur Agrégé CORMIER) est suivie d'une glycosurie immédiate et d'un diabète post-opératoire transitoire ;
- Deux adénomes parathyroïdiens siègeant à droite sont répérés et enlevés.
- Enfin, une néphrectomie droite est pratiquée.

L'évolution est bonne avec un recul de cinq ans.

OBSERVATION N° 2

Madame Marguerite Dec..., 74 ans, 47 kg, présente depuis 1956, à l'âge de 60 ans, des malaises mal systématisés et des pertes de connaissance survenant le matin à jeun et après les efforts musculaires. En 1959, une radiographie du

du rachis lombaire pratiquée en raison de lombalgies révèle l'existence d'une opacité pommelée, arrondie, de 10 cm de diamètre environ, se projetant au niveau du pôlesupérieur du rein gauche de D 11 à L 1. Cette image est retrouvée en 1961. Une urographie intraveineuse est pratiquée en 1962 après la survenue d'une hématurie franche. Cette urographie confirme que la masse calcifiée est développée aux dépens du pôle supérieur du rein gauche. Une intervention chirurgicale est décidée et c'est à l'occasion de divers examens pré-opératoires que l'hypoglycémie est reconnue. Plusieurs glycémies à jeun se situent entre 0,10 g et 0,40 g par litre de sang total (technique de dosage non retrouvée). Une hyperglycémie provoquée par voie buccale à l'époque donnait des chiffres tous avec hypoglycémie tardive.

Une stratigraphie axiale transverse ne montre pas d'anomalie grossière du pancréas. A l'époque, le diagnostic d'hypoglycémie organique en rapport avec la tumeur rénale est considéré comme probable. La malade est opérée le 10 avril 1963 d'une néphrectomie gauche. Par une courte ouverture péritonéale, le pancréas est exploré dans la mesure du possible, le corps et la queue palpés entre deux doigts semblent normaux, de même que la tête palpée au doigt [illegible] en avant. L'examen histologique montre un carcinome rénal à cellules claires, très typique, étendu au calice, comportant des nodules hémorragiques et des foyers de nécrose. Il n'y a pas d'extension pédiculaire ou ganglionnaire. La patiente quitte le service chirurgical en Mai 1963 et mène une vie sensiblement normale, sans thérapeutique, bien que son entourage remarque la persistance d'épisodes d'hébétude, un ralentissement intellectuel en fin de matinée, qui s'améliore par l'alimentation, en particulier

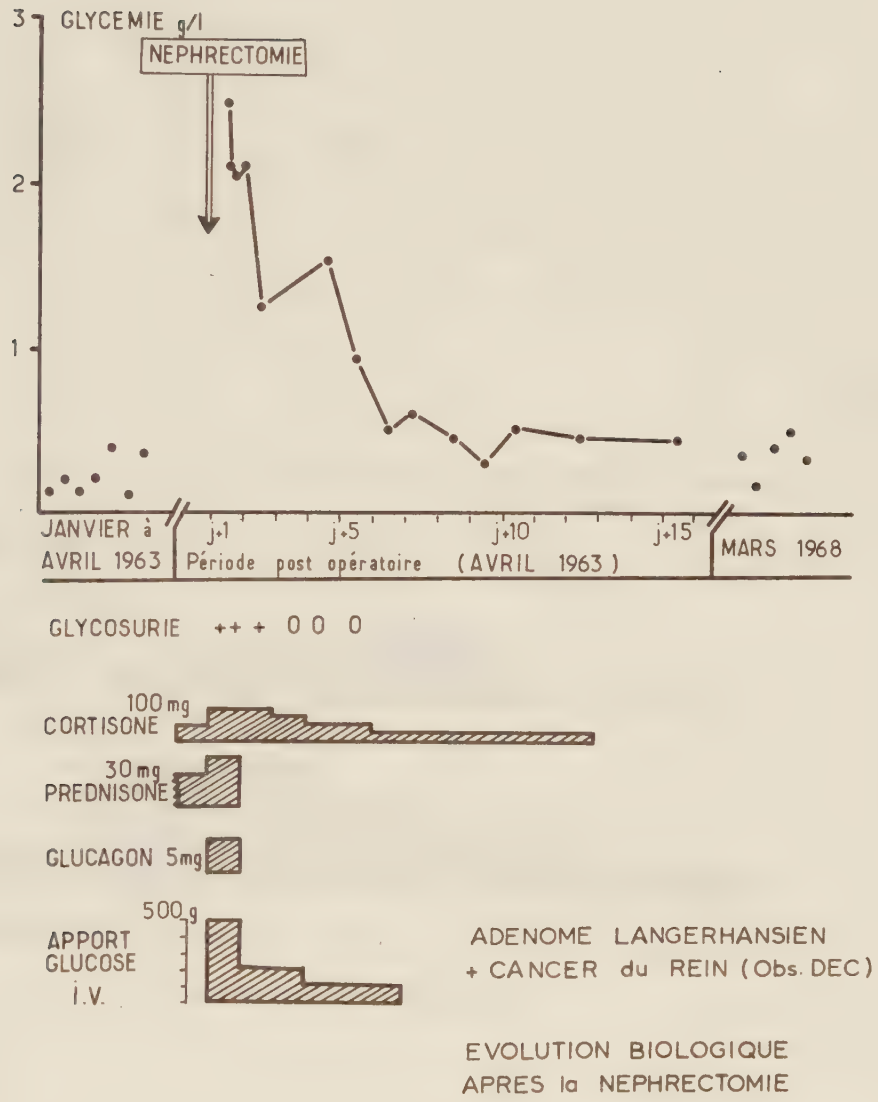
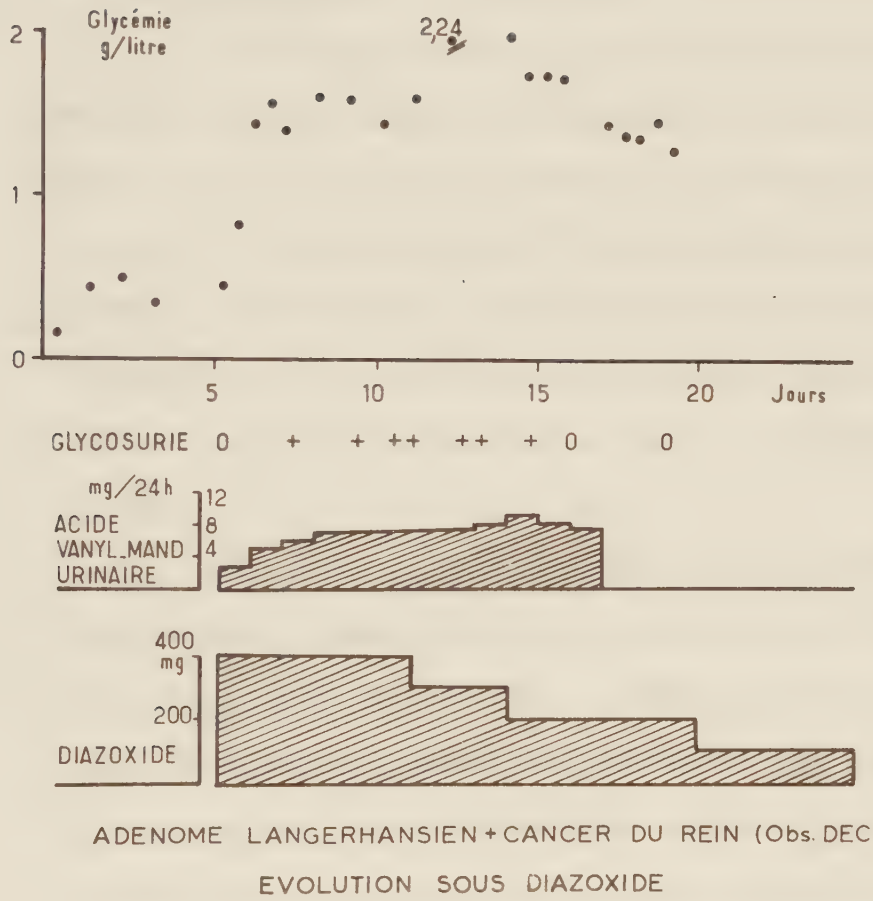


FIG. I (observation DEC...)

Evolution de la glycémie après néphrectomie sur carcinome rénal : après néphrectomie la glycémie qui était inférieure à 0,30 g/l s'élève en post opératoire à 2,50 g/l et reste supérieure à 0,40 g/l pendant les 7 premiers jours.



ADENOME LANGERHANSIEN + CANCER DU REIN (Obs. DEC

EVOLUTION SOUS DIAZOXIDE

FIG. II (observation DEC...)

Sous Diazoxide : augmentation concomitante de la glycémie qui reste supérieure à 1 g/l, et de l'acide vanyl mandélique urinaire.

la prise de sucre. A partir de septembre 1967, la malade étant alors âgée de 71 ans, ces malaises s'aggravent à nouveau, plusieurs glycémies pratiquées à jeun sont retrouvées à nouveau très basses. La malade est réhospitalisée à nouveau pour exploration approfondie à l'hôpital Bichat, puis est transférée à l'Hôtel-Dieu.

La malade sera opérée à nouveau le 26 Juin 1968. Auparavant, le diagnostic d'hypoglycémie organique avec hyperinsulinisme aura été affirmé par détermination de la glycémie et de l'insulinémie à de multiples reprises. La malade a été soumise en période préopératoire à une thérapeutique par 400 mg de Diazoxide par jour. Sous Diazoxide l'hypoglycémie est totalement corrigée, un diabète vrai apparaît.

L'artériographie pancréatique sélective s'avère techniquement impossible. A l'intervention, le pancréas sur toute son étendue est scléreux, raviné, sans qu'un adénome soit nettement reconnaissable. On pratique une hémipancréatectomie gauche, avec splénectomie. L'examen histologique de la pièce d'exérèse met en évidence un mésidioblastome sphérique de 8 MM de diamètre. Les suites opératoires sont marquées par l'existence d'une hyperglycémie permanente, en particulier à jeun, alors que la malade ne reçoit plus de diazoxide, mais l'insulinothérapie n'est pas jugée nécessaire. Dix jours après l'intervention, la glycémie à jeun est de 1,12 g. Le quatorzième jour postopératoire, elle est de 1,14 g. Le 21e jour après l'intervention, la malade meurt brutalement d'un collapsus. L'autopsie montre une importante cytostéatonécrose, portant sur le péritoine et la loge pancréatique, avec une collection suppurée péripancréatique. On ne retrouve ni infarc-

tus du myocarde, ni embolie pulmonaire.

OBSERVATION N° 3

Raymond BEL..., 63 ans, 1,83 m, 86 kg présente depuis 1965 des crises convulsives avec troubles du comportement survenant dans la nuit loin des repas, calmés par la prise d'aliments. Hospitalisé plusieurs fois en neurologie pour comitialité où il est traité par barbituriques. Il est opéré sur ostéophytose en C.6 - C.7 pour libérer les racines et l'artère vertébrale. Les crises se poursuivant une glycémie est retrouvée à 0,35 g/l. Le malade est hospitalisé en février 1967. L'exploration clinique est totalement normale. L'exploration de la glycorégulation : l'hyperglycémie par voie orale (T0 = 55 - 240' = 0,35 g/l) et le test à l'arginine montre une courbe aplatie avec hypoglycémie tardive. Les glycémies spontanées sont : 0,36 g/l, 0,37 et 0,45. L'artériographie coeliaque ne visualise pas d'adénome. Le traitement institué : Diazoxide montre une légère amélioration clinique et biologique. Le traitement chirurgical : pancréatectomie gauche enlevant l'isthme, le corps et la queue avec splénectomie. A l'histologie : deux nodules un de 50 mm et un autre de 8 mm : tumeur langerhansienne suspecte de malignité. Evolution : le malade est suivi jusqu'en 1970 en consultation, l'hyperglycémie par voie orale est normale, pas de malaise.

OBSERVATION N° 4

Maurice LAB..., 35 ans, 90 kg, 1,74 m présente depuis janvier 1968 des malaises avec crampe, dérobement des jambes et

des mains, troubles oculaires, loin des repas, calmés par l'alimentation. Hospitalisation en mai 1968 à l'Hôpitel du Mans pour mouvements cloniques des 4 membres. Les glycémies à cette époque étaient : o,40, 0,60 g/l. Intervention le 1er juin 1968 : pandréatectomie subtotale avec splénectomie et cholécystectomie : exérèse d'un adénome bêta-langerhansien. En postopératoire les glycémies et le test au Tolbutamide sont normaux. En novembre 1971 nouveaux malaises, un test au Tolbutamide fait à cette époque montre des courbes aplaties, des glycémies à 0,40 g/l, une hyperglycémie provoquée par voie orale avec hypoglycémie tardive. L'artériographie coeliaque ne visualise pas de métastases hépatiques mais une opacité du corps du pancréas. Le 18.1.72 réintervention à l'hôpital du Mans: pancréatectomie corporéocaudale de réduction. A l'histologie adénome bêta-langerhansien de 3 mm de diamètre. En postopératoire agitation, troubles psychiques, accidents hypoglycémiques, perte de connaissance améliorée par la prise de sucre et plusieurs glycémies à 0,50 g/l. En mars 1972 mis au traitement par Diazoxide 4 comprimés, les signes cliniques disparaissent, les glycémies restent basses, l'artériographie coeliaque sous sécrétine n'apporte pas d'arguments en faveur d'un adénome de la tête restante. La nouvelle hospitalisation le 6.6.72 dans le service pour attitude thérapeutique. Exploration de la glycorégulation : le test au glucagon, le test à l'arginine montrent des glycémies basses avec hyperinsulinisme. Institution de Diazoxide puis de perfusions de streptozotocine par cures, qui n'ont pas amélioré la glycémie. La recherche d'une polyadénomatose est confirmée par la présence d'un hyperparathyroïdisme tumoral organique. L'indication chirurgicale est posée mais la survenue d'une malencontreuse phlébite du membre inférieur gauche ne l'indique pas actuellement. Le malade est suivi régulièrement. Il est hospitalisé à nouveau pour nouvelle cure de streptozotocine.

OBSERVATION N° 5

Roger MIC..., 52 ans, 50 kg, 1,73 m est admis dans le service le 5 juin 1963 à la suite d'un coma de 30 minutes qui a régressé spontanément.

A l'âge de 18 ans une perte de connaissance avait été attribuée à une insolation. Elle était survenue 4 heures après le repas, elle avait cessé spontanément et complètement. A 22 ans, après une marche de 2 km, 4 heures après un repas copieux, survient une nouvelle perte de connaissance brutale, qui dure 20 mn et cède spontanément et complètement.

A 50 ans, survient une nouvelle perte de connaissance qui dure 30 mn et justifie une hospitalisation de 48 heures. Le malade avait pris un bain de mer et mangé 4 heures auparavant. Le coma a régressé sans traitement et n'a laissé aucune séquelle. L'année suivante, au cours d'une journée de ski et 4 heures après un repas copieux, nouveau coma d'une demie heure. Un examen neurologique et un électroencéphalogramme sont effectués à cette occasion et un traitement par le Phénobarbital est institué. A partir de ce moment là, après les accidents aigus, le malade note une série de troubles qui n'étaient jamais apparus jusqu'àlors : lassitude générale permanente, dérobement des jambes, épigastralgies, difficultés de concentration intellectuelle. Ces signes s'accompagnent d'une sensation de faim et sont écourtés par l'absorption de sucre, consommé de ce fait en grande quantité et sont alors attribués à une commitialité ou à une pancréatite. En décembre 1962 l'examen clinique, les radios pulmonaires et les clichés gastro-duodénaux sont normaux. La glycémie à jeun est à 0,50 g/l à deux reprises (Boudoin-Lewin). La courbe d'hyperglycémie provo-

quée par voie orale : T 0 : 0,40 - T. 30 : 0,70 - T 60 : 0,50 - T 120 : 0,45 - T 180 : 0,60 g/l. Les amylases plasmatiques et urinaires sont normales. Un traitement par la méthylhydrocortisone (12 mg/jour) et Hydantoïne est prescrit. De février à juin 1963 : les troubles augmentent de fréquence, surviennent spontanément vers 16 ou 17 h, à 6 reprises, le matin à jeun, apparaît un coma complet d'½ heure spontanément réversible. Le malade est hospitalisé dans le service le 5 juin 1963. L'examen clinique est normal. L'exploration de la glycorégulation : glycémie spontanée : 0,35 g/l - 0,15 - 0,20 (en glucose-oxydase). Régime de Conn 0,15 g le premier jour, 0,24 g/l le 2e jour, 0,30 g/l le 3e jour. A l'hyperglycémie provoquée par voie orale, courbe aplatie. L'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse : le coefficient K est égal à 4,27. L'exploration hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne est normale. Traitement chirurgical : pancréatectomie caudale. Histologie : adénome bêta-langerhansien de la queue du pancréas de 20 mm de diamètre. L'évolution, l'hyperglycémie provoquée par voie orale, le test au tolbutamide sont normaux.

OBSERVATION N° 6

Germaine CON... 76 ans, 49 kg, 1,55 m. Cette malade a été traitée depuis 1933 pour des accès mélancoliques par plusieurs électro-narcoses. En 1960 des manifestations d'un type différent apparaissent : vertiges, état confusionnel, agitation, ou au contraire obnubilations apparaissant à horaire fixe vers 11 h ou vers 18 h et transitoire. Elles ont été attribuées au pithiatisme, ou à des accidents vasculaires cérébraux chez cette femme hypertendue. Depuis le début 1963 la fréquence des accidents augmente. En mars 1963 apparaît un

coma. Il cède sans thérapeutique et sans laisser de séquelle, bout au d'une dizaine de minutes. Jusqu'en octobre se succèdent six pertes de connaissance similaires à la première, l'une d'elles entraîne une fracture. L'examen clinique et en particulier neurologique fait au décours de ces accidents est normal. Les sédatifs et les anxiolytiques n'apportent aucune amélioration. Le malade est hospitalisé en octobre 1963 pour coma, troubles neuro-psychiques et amaigrissement de 7 kg depuis 1960. A l'examen clinique le palper abdominal est normal, le corps thyroïde est normal, pas de pigmentation, pas de troubles neurologiques, pas de troubles du transit intestinal, la tension artérielle est à 19 - 9. En quelques jours le malade présente plusieurs accès d'agitation et une crise convulsive survenant vers 11 h dumatin. Les glycémies faites alors sont toutes égales ou inférieures à 0,40 g/l en glucose-oxydase. Exploration de la glycorégulation : l'hyperglycémie provoquée par voie orale (Temps 0 : 0,20 - Temps 3 h : o,36 g/l), l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse coefficient K = 1,65. Les autres examens : la radio du crâne, de l'abdomen, du thorax sont normaux. Le fond d'oeil artère cuivrée pas d'oedème papillaire, le champs visuel est normal, les dosages de 17 céto et 17 O.H. sont normaux. Intervention le 12 Novembre 1963 sur la partie moyenne de la face antérieure de la queue du pancréas, on retrouve une tumeur gris-rosé de la taille d'une patite cerise, l'histologie précise qu'il s'agit d'un adénome, l'évolution est très bonne; l'exploration faite; le test au tolbutamide, l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse et les glycémies spontanées sont normales.

OBSERVATION N° 7

Marie DUS..., 74 ans, 59 kg, 1,57 m, ancienne couturière. Depuis 1960 la malade souffre d'étourdissements, de désorientation, d'impression de chaleur sans sueur évoluant par crises de 10 mn environ, débutant brutalement entre 10 h 30 et 11 h 30, la malade ne prenant pas son petit déjeuner. La prise de sucre abrège ces manifestations mais n'évite pas leur aggravation, en fréquence et en intensité. En septembre 1963, perte de connaissance complète avec crise convulsive sans morsure de la langue ni émission d'urine. La glycémie est à 0,86 g/l (technique non précisée), l'injection de Levomepromazine est faite et les signes régressent. Le 7 octobre 1963, coma précédé d'un état confusionnel avec agitation, agressivité. Parésie faciale et brachiale droite : la glycémie est alors à 0,20 g/l. Une injection de sérum glucosé à 30 % intraveineux fait régresser tous les signes. La malade a maigri de 15 kg depuis le début de l'année. La malade est hospitalisée le 20 Octobre 1963. L'examen clinique est normal. Les explorations thyroïdiennes, hypophysaires, surrénaliennes sont normales. La radio du thorax, de l'abdomen et de la selle turcique sont normales; Exploration de la glycorégulation : hyperglycémie provoquée par voie orale (T0 = 0,36 - T 3 h = 0,22 g/l) ; l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse le coefficient K est égal à 4,23. Le régime de Conn : premier jour de Conn à 8 h glycémie à 0,21 - 2e jour : 0,30 et 3e jour 0,60 g/l. Les glycémies spontanées sont de 0,15 - 0,21 en glucose oxydase. L'intervention a lieu le 18 Novembre 1963, une exploration chirurgicale complète ne trouve pas d'adénome. On fait de principe une pancréatectomie corporéocaudale examinée extemporanément. L'examen histologique extemporané ne montre ni adénome ni adénomatose, le pancréas est pratiquement normal. On poursuit alors l'exérèse

pancréatique vers la droite, ne laissant subsister que le parenchyme adjacent au duodénum. La deuxième pièce d'exérèse subit le même examen histologique extemporané, on ne retrouve pas d'adénome ni d'adénomatose. Dans les suites opératoires l'élévation de la glycémie à 4 g avec glycosurie, les jours suivants la glycémie est à 2,50 g et la glycosurie persiste. Le 4e jour après l'intervention apparaît un collapsus avec dyspnée intense, sans douleur ni défense abdominale. Décès dans les heures qui viennent. Dans la vérification on note pne pancréatite aigue nécrotique. Histologiquement on retrouve sur les lames en série un petit adénome de 2,8 mm de diamètre situé au voisinage du mur duodénal.

OBSERVATION N° 8

Juliette MAR... 62 ans, 62 kg, présente vers la fin de l'année 1962 des troubles de l'équilibre 4 h après le repas de midi avec état d'ébriété régressant spontanément. En juillet 1963 deuxième accident : le matin à jeun perte de connaissance, chute dans l'escalier, le coma dure une heure et cède sans traitement.

Entre ces deux premiers accidents survenue de malaises non systématisés surtout la nuit, que la prise de sucre améliorait.

En septembre 1963, un matin, la malade ne se réveille que sous injection intraveineuse de glucose, elle est hospitalisée : un régime hyperglucidique est conseillé, elle note alors un engraissement, les troubles s'atténuent mais l'asthénie et la tendance dépressive persistent particulièrement le matin et à 16 h si aucune nourriture n'est prise. Une glycémie faite durant cette période est à 0,45 g/l.

En 1964, à la suite d'un coma qui régresse sous injection intraveineuse de glucose, hospitalisation et prescription de Pred-

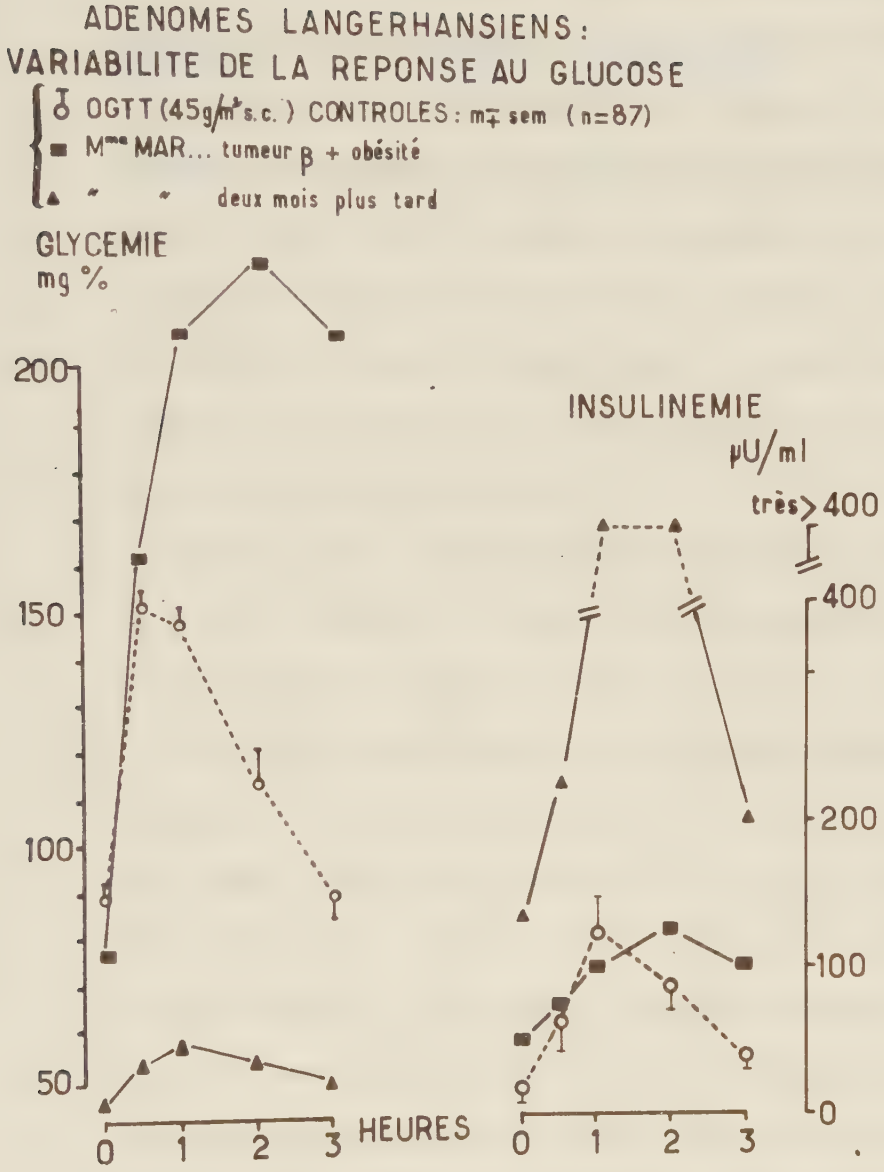


FIG. III (observation MAR...)

Charge en glucose (H.P.O.) : la même charge en glucose à 2 mois d'intervalle n'a pas induit une même réponse insulinique. La même charge n'avait pas induit une insulinosecrétion sensiblement supérieure à la normale.

nisone (15 mg à sa sortie). Les troubles s'atténuent, la glycémie est à 1,25 g/l ; une nouvelle prise de poids est notée.

Le 15 Novembre 1964, la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale est de type para-diabétique : un traitement à la Carbutamide (Glucidoral) est institué. La prise du premier comprimé entraîne un coma profond et prolongé (de 3 jours) ce qui n'empêche pas la malade de prendre le 2e comprimé. Coma profond et hospitalisation dans le service le 23 décembre 1964. L'examen clinique est strictement normal, l'exploration thyroïdienne, surrénalienne et hypophysaire est normale, l'exploration de la glycorégulation montre :

- hyperglycémie provoquée par voie orale : courbe aplatie (Temps 0 : 0,20 - Temps 3 h : 0,36 g/l en glucose oxydase)
- hyperglycémie par voie intraveineuse: K = 3,01
- le test au tolbutamide et au glucagon, l'épreuve à la leucine montrent des glycémies basses et une courbe aplatie. Sous régime de Conn et jeûne les glycémies à 8 h et en glucose oxydase sont : C1 : 0,20 - C2 : 0,32 - C 3 : 0,45 - J 1 : 0,36 g/l.

L'insulinémie a été dosée : hyperinsulinisme de base et sous épreuve de charge et de stimulation dynamique. Le traitement chirurgical : pancréatectomie gauche corporéocaudale.
Histologie : adénome langerhansien de la tête du pancréas.
Evolution : amélioration glycémique, l'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale, mais dans les suites opératoires, la malade est décédée par septicémie et pancréatite aigüe hémorragique.

OBSERVATION N° 9

Paulette BRE... 54 ans, 61 kg, 1,67 m présente depuis juin 1965 des sensations vertigineuses avec dyplopie apparais-

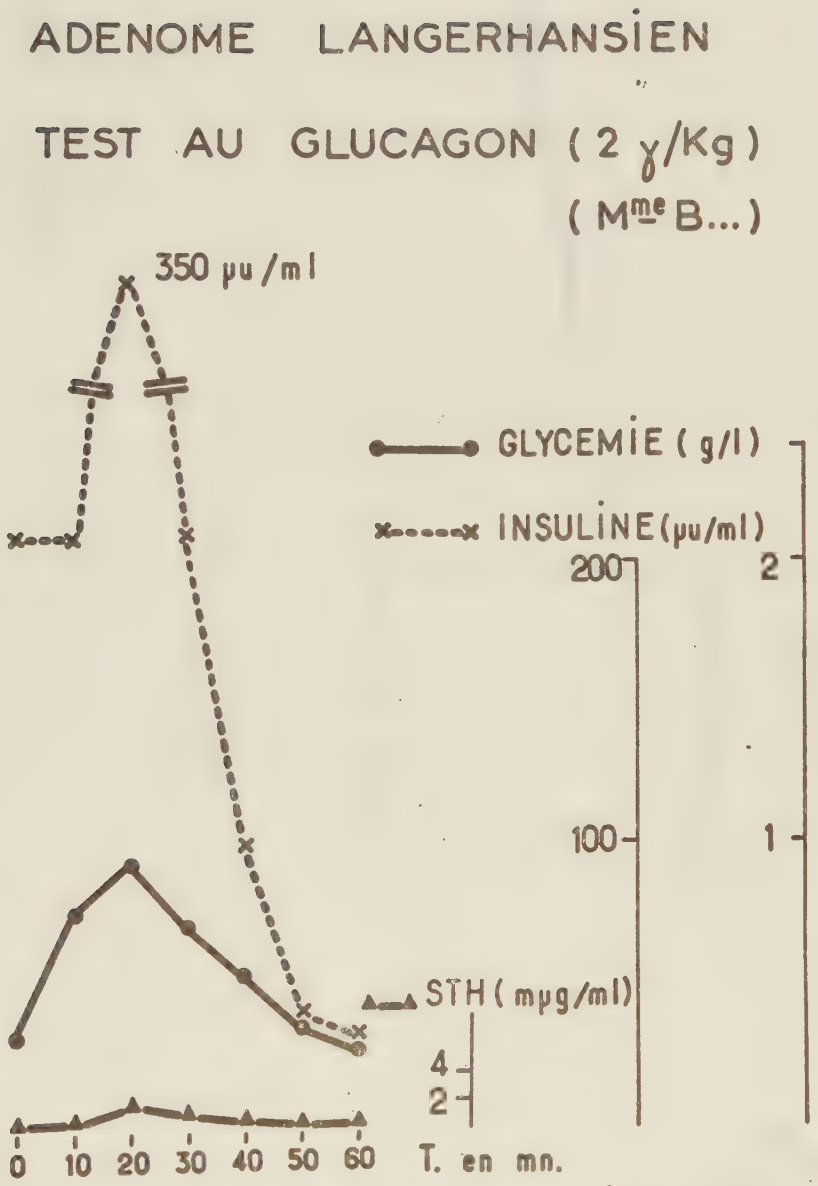
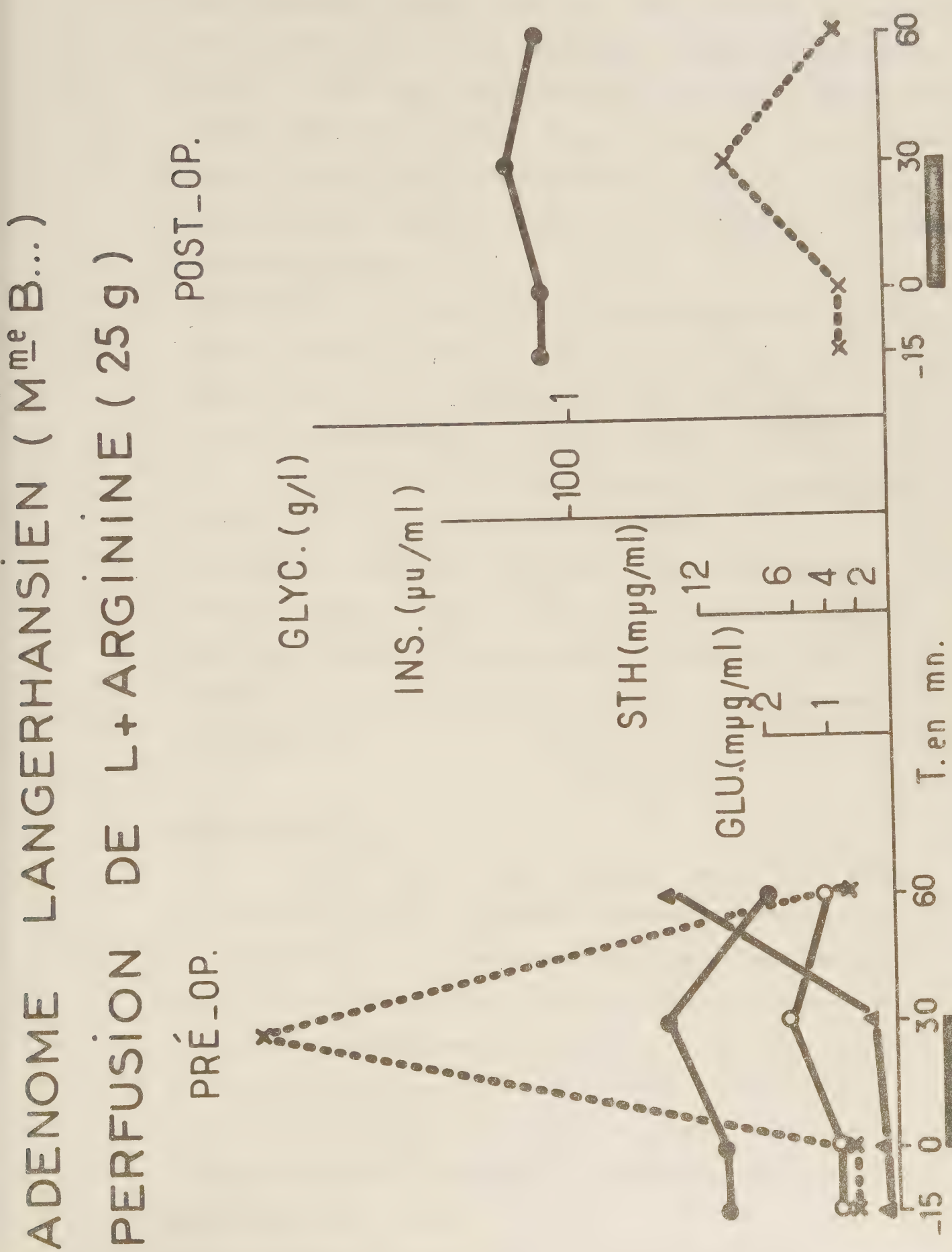


FIG. IV (observation BRE...)

Réponse de la glycémie, insulinémie et de la S.T.H. à l'épreuve au glucagon IV : l'insulinémie très haute au début de l'épreuve s'élève massivement après injection de glucagon.

FIG. V (observation BRE...)

Etude comparative des réponses glycémiques et insulinémiques à la perfusion d'arginine en pré et post opératoire : l'insulinosecrétion induite par l'arginine est nettement diminuée en post opératoire.



sant brutalement le matin à jeun. Ces signes évoluent en s'aggravant et il apparaît alors une confusionmentale, désorientation temporo-spatiale et enfin des crises convulsives motivant son hospitalisation en avril 1966. Ces manifestations sont calmées par la prise desucre. L'examen clinique est strictement normal, l'exploration hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne est normale. L'exploration de la glycorégulation montre :

- hyperglycémie provoquée par voie orale: hypoglycémie tardive.
- test à l'arginine, test à la leucine et au glucagon : des glycémies basses et une hypoglycémie tardive (figure n°).

On note un effondrement de la glycémie pendant le régime de Conn (C.1. = 0,37 g/l - C.3 = 0,47 g/l). Les glycémies spontanées sont de 0,33 - 0,36 - 0,37 g/l en glucose oxydase.

Le traitement chirurgical : pancréatectomie corporéocaudale montre une tumeur du corps du pancréas. A l'histologie adénome bêta langerhansien de 7 mm dediamètre. L'évolution : test à l'arginine est normal, la malade est guérie et suivie encore en consultation.

OBSERVATION N° 10

Arlette WAL... 30 ans, 58 kg, 1,56 m présente à l'âge de 16 ans une paralysie des membres inférieurs et des malaises non systématisés à la suite d'efforts prolongés, loin des repas. Depuis octobre 1966, fatigue, faiblesse des membres supérieurs, fringales, engourdissement du bras droit loin des repas, calmés par la prise d'aliments. Elle note une prise de poids rapide, elle est hospitalisée dans le service en février 1967. L'examen clinique est normal, l'exploration thyroïdienne, hypophysaire et surrénalienne est normale.

Exploration de la glycorégulation : test à l'arginine.

Le régime de Conn et le jeûne sont biensupportés mais ce n'est qu'après 3 jours de régime de Conn, 2 jours de jeûne et seulement à l'effort que la malade présente une hypoglycémie à 0,26 g/l englucose oxydase.

Le dosage de l'insulinémie montre une hyperinsulinémie.

La malade sort contre avis médical et a été perdue de vue.

OBSERVATION N° 11

Henri BRI... 76 ans, 50 kg, 1,70 m présente depuis avril 1965 plusieurs crises convulsives généralisées, hypersudation, le matin au réveil, s'améliorant à la prise d'aliments.

En novembre 1968 le diagnostic d'hypoglycémie organique est posé. L'examen clinique : abdominal, thyroïdien, cutané, digestif est normal, mais on retrouve une prostate augmentée de volume, des douleurs osseuses, des signes d'insuffisance respiratoire.

Les explorations hypophysaires, surrénaliennes et thyroïdiennes sont normales.

L'exploration de la glycorégulation montre au cours des tests au tolbutamide, au glucagon et à l'épreuve à la leucine, des courbes aplatiés, une hypoglycémie tardive, un hyperinsulinisme basal et après stimulation.

Le régime de Conn confirme à la 62e heure une hypoglycémie à 0,30 g/l avec hyperinsulinémie.

L'artériographie coeliaque et l'intervention chirurgicale sont contre-indiquées chez ce malade âgé, porteur d'une néoplasie de la prostate avec métatases pulmonaires et d'un Paget.

Evolution et traitement : il retourne dans son service de provenance avec prescription de corticoïdes au long cours.

OBSERVATION N° 12

André REN... 33 ans, 84 kg, 1,88 m est hospitalisé en Novembre 1969 en neurologie pour coma et comitialité. La glycémie à cette époque était normale. Le traitement institué est à base de Gardénal.

Nouvelle hospitalisation en avril 1971 dans le même service pour coma précédé de vertiges avec dyplopie, troubles psychiques et fringales. La glycémie était alors à 0,30 g/l.

Hospitalisation dans le service le 19 avril 1971 : l'examen clinique est normal. L'exploration thyroïdienne, hypophysaire et surrénalienne est normale.

L'exploration de la glycorégulation : glycémies spontanées basses : 0,42 - 0,32 g/l à 8 h en glucose oxydase - 0,20 g/l à 12 h. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (TO : 0,32 g/l), les tests à l'arginine et au glucagon montrent des glycémies basses et une insulinémie basale et après stimulation ou charge, élevée.

L'artériographie coeliaque sous sécrétine visualise une tache suspecte au niveau du petit pancréas de Winslow.

Le traitement chirurgical : énucléation d'un noyau de la taille d'une petite cerise au niveau du petit pancréas de Winslow.

Histologie : mésidoblastome suspect de malignité.

Evolution post-opératoire : test au glucagon normal.

Hospitalisation en septembre 1971 pour douleur de l'hypochondre droit. Artériographie digestive, les glycémies, le test auglucagon sont normaux. Ce malade a été revu au cours du dernier trimestre 1972 en consultation ; il va bien, ses glycémies sont normales. Il est guéri.

OBSERVATION N° 13

Gérard FOR... 21 ans, 64 kg, présente en 1966 un coma avec hémiplégie droite. Il est hospitalisé dans un service de neurologie où le diagnostic de sclérose en plaques est alors posé. Le traitement institué est le Cortancyl 10 mg par jour. Pendant 1 an malaises non systématisés le matin à jeun et loin des repas diminués par la prise de sucre ou d'aliments.

Il est admis en juin 1967 pour coma profond avec glycémie à 0,19 g/l. A l'examen clinique l'abdomen est normal, la thyroïde normale , pas de trouble du transit, pas de pigmentation. Explorations hypophysaire, thyroïdienne et surrénalienne sont normales. L'exploration de la glycorégulation montre des glycémies à jeun à 0,37, 0,48 g/l en glucose oxydase; les courbes d'hyperglycémie provoquée par voie orale et du test à l'arginine sont aplaties.L'artériographie coeliaque sous secrétine visualise une image de chevelu vasculaire au niveau du corps du pancréas. Le traitement chirurgical : pancréatectomie caudocorporéoisthmique. A l'histologie adénome bêta langerhansien du corps du pancréas de 10 mm de diamètre. Les suites opératoires sont parfaites, l'hyperglycémie provoquée par voie orale et le test à l'arginine sont normaux.

OBSERVATION N° 14

Marquès CAR..., Portugais de 28 ans, 64 kg, 1,64 m présente depuis 1966 des malaises avec fringales, vertiges, paresthésies des mains, hypersalivation, loin des repas. Il est hospitalisé en janvier 1968 à la suite d'un coma avec troubles psychiques et agitation, confusion. La glycémie est alors à 0,68 g/l. L'examen clinique après l'avoir rechargé en glucose est strictement normal. L'exploration de la glycorégulation montre, des glycémies

à jeun autour de 0,29 g/l en glucose oxydase et à 8 h ; autour de 0,41 g/l en glucose oxydase et à 14 h. Le test au tolbutamide est pratiqué (0,50 - 0,50 - 0,41 - 0,31 g/l). L'hyperglycémie provoquée par voie orale : hypoglycémie tardive; test à l'arginine : la glycémie à jeun est à 0,29 g/l. L'insulinémie : hyperinsulinisme. L'artériographie ne visualise pas d'adénome. Un traitement au diazoxide (4 comprimés) est institué mais il persiste une hypoglycémie à 0,40 g et une hyperinsulinisme.

Le traitement chirurgical : pancréatectomie partielle corporéocaudale. A l'histologie on ne retrouve pas de nodule.

L'évolution : pancréatite oedémateuse post-opératoire, hypoglycémie fréquente à 0,20 - 0,30 g/l en glucose oxydase, donc adénome au niveau du moignon restant. L'intervention est contre-indiquée chez ce malade transplanté,désirant retourner chez lui. Le traitement au diazoxide est poursuivi à 300 mg par jour. Le malade repart au Portugal.

OBSERVATION N° 15

André GON... 53 ans, présente depuis 1963 des malaises à type de lipothymie, vertiges, hypersudation, à distance des repas calmés par l'alimentation.

En mars 1965 hospitalisation en neurologie pour coma profond avec crises convulsives, agitation, troubles psychiques. La glycémie est alors retrouvée à 0,40 g/l (méthode non précisée). Le coma persiste plusieurs jours puis apparition d'un ictère cutanéomuqueux. A la fin de cet épisode l'exploration de la glycorégulation montre un cyde glycémique, une hyperglycémie provoquée par voie orale, un test au tolbutamide et l'épreuve de jeûne normaux.

En juin 1966 hospitalisation dans le service pour dosage d'insulinémie, le régime de Conn est bien supporté. Pendant le jeûne

malaise avec glycémie à 0,20 g/l en glucose oxydase. A l'effort, c'est-à-dire après 3 jours de Conn, 2 jours de jeûne, la glycémie est à 0,32 g/l. L'insulinémie est élevée.
Evolution : le malade est perdu de vue, retour dans son hôpital d'origine.

OBSERVATION N° 16

Olga FON... 57 ans, 63 Kg, 1,58 m présente en juillet 1961 un coma brutal un mois et demi après un accouchement. Une exploration en milieu hospitalisr avait été faite à cette époque qui s'était avérée négative. Il semble que la glycémie aurait été normale.Depuis, vertiges, faiblesse dans les jambes, sudation, troubles du compórtemant, puis plusieurs comas, le matin à jeun qui motivent plusieurs hospitalisations en milieu neurologique. Le traitement institué était à base de neuroleptiques.

En septembre 1963 le diagnostic d'hypoglycémie organique est alors posé, un régime hyperglucidique est alors conseillé.

En 1966 de nouveau ,troubles du comportement et accidents hypoglycémiques. Hospitalisation le 6 décembre 1966 dans le service. Le test au glucagon, à l'arginine et à la leucine montrent des courbes aplaties. Le traitement chirurgical : adénome langerhansien sans signe de malignité.
Evolution : malade guéri.

OBSERVATION N° 17

Yvonne CAR... 61 ans, 60 kg, 1,59 m présente en juin 1966 à la suite d'un régime amaigrissant des malaises avec dysarthrie, confusion améliorés par le régime hyperglucidique.

Lors de l'hospitalisation dans le service l'examen clinique est normal, l'exploration thyroïdienne, hypophysaire

ADENOME LANGERHANSIEN (Mme C...)

PERFUSION DE L+ARGININE (25 g)

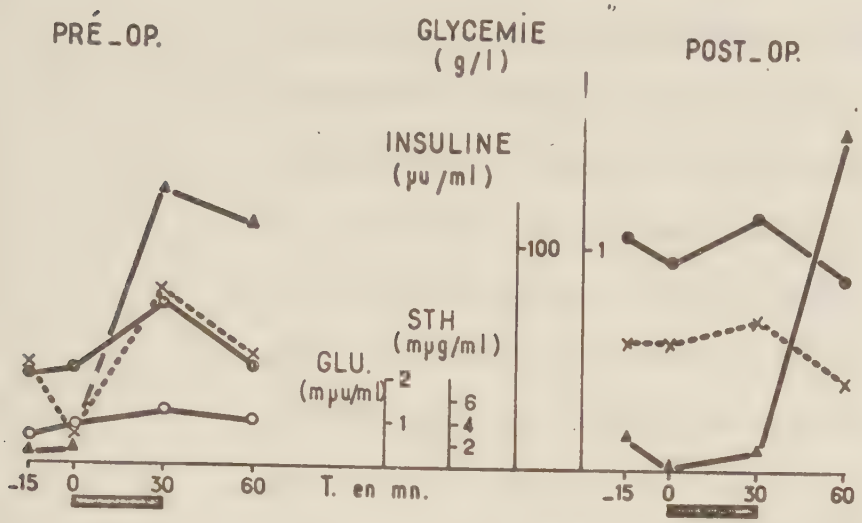


FIG VI (observation CAR...)

Perfusion d'arginine en pré et post opératoire ~~est retrouvée mais l'amplitude est différente~~. L'insulinosecrétion induite en pré opératoire montre une réponse plus forte qu'en post opératoire bien que les insulinémies soient sensiblement égales.

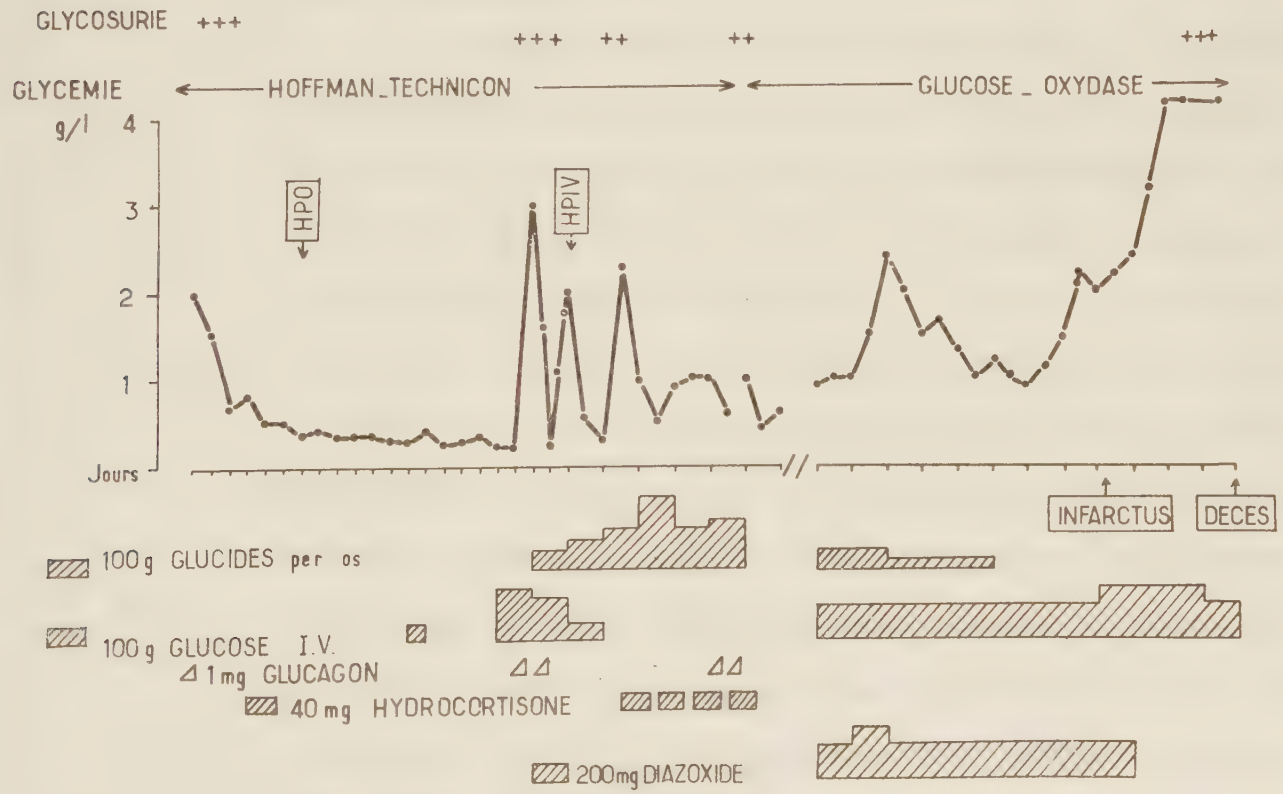


FIG. VII (observation GUG...)

Evolution des glycémies avant et après le traitement au diazoxide : la glycémie s'élève dès les premiers jours et reste supérieure à 1 g/l jusqu'au décès.

et surrénalienne est normale. L'exploration de la glycorégulation comporte : hyperglycémie provoquée par voie orale (Temps O : 0,59 g/ hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (K = 1,81), les tests à l'arginine, au glucagon et à la leucine montrent des courbes aplati Le régime de Conn (C1 8 h : 0,36 - C2 8 h : 0,44 ; 12 h : 0,44 - C3 8 h : 0;28 ; 12 h : 0,14 ; 18 h : 0,24 g/l en glucose oxydase). L'artériographie coeliaque sous secrétine montre une hypervascularisation au niveau de l'angle supérieur droit de L 2.
Le traitement chirurgical : énucléation d'une tumeur de la tête du pancréas d'1,5 cm, Histologie : adénome langerhansien.
Evolution : le test à l'arginine, les glycémies sont normales ; la malade est guérie.

OBSERVATION N° 18

Jeanine WUND... 49 ans, 61 kg pour 1,52 m présente en septembre 1971 un coma avec crises convulsives à la suite d'un oubli de s'alimenter. Au cours de l'hospitalisation de nouvelles crises comitiales font instituer un traitement au Gardénal. Hospitalisation 1 mois plus tard dans le service et dans les mêmes conditions. Après la charge en glucose faite en urgence, l'examen clinique est normal. Les explorations hypophysaire, surrénalienne, et thyroïdienne sont normales. L'exploration de la glycorégulation montre au test à l'arginine et au glucagon des courbes aplaties avec une insulinémie basale et après stimulation élevée, après 3 jours de Conn et 2 jours de jeûne, effondrement brutal de la glycémie à 0,30 g/l (en Technicon).L'insulinémie concomitante était très élevée.
L'artériographie coeliaque visualise une opacité de 2 cm de diamètre de la queue du pancréas.
Le traitement chirurgical : exérèse de la queue.

A l'histologie : adénome langerhansien non retrouvé.

L'évolution : glycosurie massive et hyperglycémie en postopératoire. Une épreuve de jeûne est instituée en période postopératoire et à la 42e heure la glycémie était à 0,55 g/l en technicon sans malaise. L'insulinémie était à 25 micro unités. Cette malade a été revue en consultation en mars 1972, n'a plus de malaises. Il est à noter dans ses antécédents un cancer du sein droit opéré et un fibrome utérin.

OBSERVATION N° 19

Marie-JAR... 61 ans, 70 kg, le début des troubles remonte à 1957 (48 ans) par des troubles psychiques : délire, pleurs, obnubilations le matin au réveil, à 11 h, et à 18 h 30, tous ces signes étant calmés instantanément par la prise de sucre. On note plusieurs séjours enmilieu psychiatrique(cure de Sakel, douches froides, flagellation etc...). A la suite d'une cure la malade fait un coma profond, le diagnostic d'hypoglycémie organique est alors posé. Un traitement au Cortancyl est prescrit et suivi pendant 1 an environ. Le Cortancyl est remplacé alors par la prise de sucre fréquente au début de chaque malaise, la malade note une prise de poids importante. Un régime amaigrissant n'est supporté que quelques jours, elle estalors hospitalisée en mars 1972 pour exploration. L'examen clinique est normal, l'exploration thyroïdienne, hypophysaire, et surrénalienne est normale. L'exploration de la glycorégulation montre des glycémies spontanées basses à 0,27 - 0,38 g/l en glucose oxydase. Le test au glucagon montre une courbe aplatie, les différentes insulinémies basales ou après stimulation sont élevées. L'artériographie n'a pu être pratiquée.

Le traitement chirurgical : énucléation d'une tumeur de 25 mm

de diamètre du pied du pédicule hépatique. Histologie : adénome langerhansien.

Evolution : l'hyperglycémie postopératoire. Le malade est guéri.

OBSERVATION N° 20

RO..., homme de 50 ans présente depuis 2 ans des malaises mal systématisés en dehors des repas, le matin à jeun avec impression de lassitude, de désorrentation au réveil. L'examen clinique est normal.

L'exploration de la glycorégulation montre des glycémies basses à 0,30 - 0,40 g/l en glucose oxydase. L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une courbe aplatie, et une hypoglycémie tardive. Le test au tolbutamide : hypoglycémie tardive et une hyperinsulinémie.

Le traitement chirurgical : exérèse d'un adénome bêta langerhansien.

Evolution : exploration de la glycorégulation postopératoire est normale.

OBSERVATION N° 21

Fernand MAN... 71 ans, présente progressivement depuis 1964 un syndrome parkinsonien gauche traité par deux comprimés d'Artane. Au cours d'une hospitalisation pour pré-cordialgies une glycémie est trouvée à 0,50 g/l.

En 1967 réhospitalisation pour vertiges, étourdissements, perte de l'équilibre, dyplopie et angor d'effort ; au cours de cette hospitalisation apparition de troubles du comportement, confusion mentale, délire de persécution. Il est hospitalisé dans le service en septembre 1968. A l'examen clinique syndrome de Parkinson mais pas d'autre signe d'appel. Les explorations hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne sont normales. Sur le cliché pulmonaire opa-

cité non homogène du sommet gauche.La bacilloscopie tuberculeuse est négative.

Exploration de la glycorégulation : glycémies basses, 0,40 g/l. L'hyperglycémie provoquée par voie orale : courbe aplatie (T0 = 0,16 - T60 = 0,29 g/l).

Le traitement chirurgical : exérèse d'un adénome bêta langerhansien.

Evolution : le malade est guéri.

OBSERVATION N° 22

Marcelle VEN... 76 ans, 59 kg pour 1,57 m est hospitalisée le 27 mai 1972 pour malaises apparus depuis 6 mois le matin à jeun avec sensation de faiblesse, de vide intérieur, disparaissant à la prise d'aliments. L'examen clinique est normal. L'exploration hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne est normale, L'exploration de la glycorégulation montre plusieurs glycémies (méthode Hoffman et glucose oxydase) inférieures à 0,40 g/l. Une hyperglycémie provoquée par voie orale sur sang artério-capillaire 3 h en glucose oxydase montre au Temps 0 : 0,45 g/l - T 3 h : 1,65 g mais malaise deux heures plus tard. La glycémie au niveau des veines périphériques est de 0,29 g/l en glucose oxydase ; l'insulinemie basale et après charge en glucose est élevée. La recherche d'une polyadénomatose et de métastases intra-hépatiques reste négative. L'artériographie coeliaque sous secrétine : petit doute de néo-vascularisation de la queue du pancréas.

Traitement : la chirurgie est contre-indiquée devant l'âge de la malade. La malade a reçu alors 3 cures de streptozotocine, la dose totale est de 4,5 g pendant 3 semaines. Ce traitement est très bien supporté. La malade ne fait pas de malaise. Le relai au diazoxide a été prescrit à sa sortie. Elle est reconvoquée pour une nouvelle cure de streptozotocine.

OBSERVATION N° 23

Colugnati ZE..., 49 ans, 72 kg pour 1,60 m présente depuis juillet 1967 des malaises avec fringales, sudation, perte de connaissance de quelques minutes loin des repas, calmés par l'ingestion de sucre ou d'aliments. Une prise de poids rapide est notée. Il est hospitalisé en mars 1968 à Triestre où le diagnostic d'hypoglycémie organique est posé. L'hyperglycémie provoquée par voie orale de cette époque montre une courbe aplatie avec une hypoglycémie tardive. Les malaises sont combattus par la prise de sucre. Il est hospitalisé en avril 1969 dans le service. L'examen clinique est normal ; l'exploration hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne est normale. L'exploration de la glycorégulation : glycémies à jeun et post-prundiale variant entre 0,20 et 0,50 g/l en glucose oxydase. Sous régime de Connles glycémies s'effondrent encore plus. L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une hypoglycémie tardive.
L'artériographie coeliaque : opacité de 32 mm au niveau du corps du pancréas.
Traitement chirurgical : hémipancréatectomie : présence de 2 tumeurs, une de 32 mm de diamètre est visualisée par l'artériographie coeliaque ; l'autre, beaucoup plus petite. A l'histologie : adénome bêta langerhansien.
Evolution : aucune complication, la malade est guérie.

OBSERVATION N° 24

D'IO... femme portugaise de 50 ans, présentant depuis plusieurs années des comas hypoglycémiques. L'insulinémie basale est supérieure à 50 uU par ml à jeun.
Intervention (Professeur agrégé CORMIER) : révèle un adénome langerhansien dont l'exérèse simple entraîne la guérison de

l'hypoglycémie.

OBSERVATION N° 25

DUJ..., homme de 44 ans, hospitalisé pour plusieurs accidents hypoglycémiques d'allure non systématisée, avec lourdeur des jambes, fatigabilité, perte de connaissance le matin à jeun ou loin des repas (trois à quatre heures). L'examen clinique est normal. L'exploration hypophysaire, surrénalienne et thyroïdienne ne montre pas d'anomalies. L'exploration de la glycorégulation montre des glycémies spontanées basses. L'hyperglycémie provoquée par voie orale : courbe aplatie. Insulinémie basale élevée.

Le traitement chirurgical montre un adénome bêta langerhansien.

OBSERVATION N° 26

MAG.. Femme de 60 ans, présente quelques années auparavant des troubles non systématisés, apparaissant le matin à jeun, ou loin des repas. Elle est hospitalisée en 1968 pour coma hypoglycémique (glycémie à 0,30 g/l). L'examen clinique est normal. L'exploration fonctionnelle thyroïdienne, hypophysaire et surrénalienne est normale. L'exploration de la glycorégulation montre des glycémies spontanées à 0,50 - 0,45 g/l en glucose oxydase. L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une hypoglycémie tardive (temps 0 = 0,45 g/l - Temps 5 h = 0,45 g/l).

Le traitement chirurgical : exérèse d'un adénome bêta langerhansien.

La malade est perdue de vue.

OBSERVATION N° 27

CHAU..., femme de 60 ans qui présente plusieurs

accidents hypoglycémiques avec perte de connaissance. Elle est hospitalisée pour coma. A l'examen clinique pas de signe en faveur d'une cause extra-pancréatique. L'exploration de la glycorégulation : à l'hyperglycémie provoquée par voie orale la courbe est aplatie, les glycémies sont basses sous régime spontané.

Le traitement est chirurgical : exérèse d'un adénome bâta langerhansien sans signe de malignité locale.

Le malade sort guéri.

OBSERVATION N° 28

Thérèse GUG... 79 ans, 63 kg pour 1,49 m est hospitalisée en décembre 1967 dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de Moreuil pour une intervention sur cataracte. On ne lui connaît pas d'antécédent pathologique, à part l'existence de crises convulsives pendant l'adolescence; elle a eu neuf grossesses dont deux morts-nés. Parmi ses sept enfants vivants on compte aujourd'hui un diabétique certain et deux obèses. Un petit fils de la malade est sujet à des crises convulsives. Des glycémies élevées à jeun sont découvertes à l'occasion d'un bilan préopératoire. Un régime hypocalorique est alors conseillé; quelques jours plus tard, au décours de l'intervention, des glycémies à jeun très basses sont constatées de façon répétée. La thérapeutique visant à corriger ces hypoglycémies (charge en glucose par voie orale ou intraveineuse, injection de glucagon) entraîne des élévations très considérables de la glycémie. Une hyperglycémie provoquée par voie orale (50 g de glucose) donne les résultats suivants : Temps 0 = 0,35 - Temps 30' = 1,08 - Temps 60' = 1,10 - Temps 90' = 1,35 - Temps 120' = 1,52 Temps 150' = 1,92 - Temps 180' = 1,90. Devant ces étonnantes

variations de la glycémie (glycémie très basse, élévation considé rable après charge en glucose) la possibilité d'une hypoglycémie organique associée à un diabète étant d'emblée évoqué, la malade est transférée à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu de Paris pour exploration de la glycorégulation. La palpation de l'abdomen ne relève pas de masse anormale, le foie n'est pas trouvé augmenté de volume. Le diagnostic d'hypoglycémie organique est considéré comme certain devant de nombreuses glycémies à jeun trouvées très basses ; la confirmation de l'hyperinsulinisme organique est apportée par les dosages de l'insulinémie sur prélèvement à jeun et lors des épreuves de stimulation de l'insulinosecrétion. Les épreuves de perfusion d'arginine et d'injection intraveineuse de glucagon étaient pratiquées 3 heures seulement après l'arrêt de la perfusion intraveineuse de glucose, assurée pendant la nuit, ce qui explique probablement des insulinémies extrêmement élevées et constatées en particulier au cours de la perfusion d'arginine. L'injection de Pancréozymine (Boots 94 unités intraveineuse) et de secrétine (Boots 80 unités intraveineuse) ont été suivies également d'une insulinosecrétion appréciable. L'injection de Pancréozymine en outre a été suivie d'une élévation de la glucagonémie. Un e rétinopathie diabétique est objectivée par l'examen du fond d'oeil ; par ailleurs, la radio de la selle turcique est normale ; l'électroencéphalogramme montre la présence d'un foyer d'ondes lentes temporal gauche, l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes, des 17 hydroxystéroïdes sont normales, de même que l'élimination urinaire des V.M.A. Devant la mauvaise condition cardio-vasculaire et l'obésité de la malade, l'artériographie bi-sélective coeliaque et mésentérique, et l'intervention chirurgicale sont successive-

ment récusées. Linstitution d'un traitement par le diazoxide (400 à 800 mg/24 heures per os) est suivie d'une correction de l'hypoglycémie sans effet secondaire désagréable(pas de variation pondérale ou tensionnelle, pas de modification appréciable de l'élimination des V.M.A. urinaire). Malheureusement là survenue d'un infarctus du myocarde étendu est suivie en quelques heures d'une élévation considérable de la glycémie puis du décès.

L'examen autopsique est pratiqué 24 heures après le décès. L'étude macroscopique confirme la présence d'une volumineuse tumeur pancréatique corporéale de 6 à 8 cm de diamètre, faite de la confluence de 3 formations nodulaires sertie d'une capsule faisant corps avec le parenchyme pancréatique. Il n'y a pas de diffusion métastasique ganglionnaire ou hépatique. Il existe une nécrose myocardique récente étendue surtout sous-endocardique de siège antéro-latéral interessant le tiers antérieur du septum inter-ventriculaire. L'étude histologique de cette tumeur pancréatique réalise l'aspect caractéristique d'une tumeur endocrine à disposition rubannée moulée sur un réseau conjonctivo-vasculaire très riche.

OBSERVATION N° 29

Marie BU... 61 ans, 70 kg pour 1,53 m présente de 1952 à 1959 des chutes brutales, sans perte de connaissance avec dérobement des jambes, état confusionnel vers 15 h une ou deux fois tous les mois, Puis des crises épileptiques. Traitement au Gardénal institué à ce moment là.

En 1959 hospitalisation à l'hôpital de Versailles pour crises convulsives et troubles du comportement : le

diagnostic d'hypoglycémie organique par hyperinsulinisme est posé. L'exploration faite à cette époque montre des glycémies basses sans déficit hypophysaire ou thyroïdien, pas de tumeur mésenchymateuse. Le trois février 1960 résection d'un carcinome bêta langerhansien de la taille d'une pomme au niveau de la queue du pancréas. A sa sortie l'état clinique était satisfaisant.

En 1970 une glycémie est trouvée à 1,30 g/l, le diagnostic de "petit diabète" est posé : suppression alors totale du sucre, très rapidement après apparition de plusieurs signes : asthénie, engourdissement des doigts, tachycardie, érythrose faciale vers 17 h surtout ; une glycémie est faite qui est à 0,40 g/l.

Hospitalisation le 23.6.1971 dans le service.

Exploration de la glycorégulation : la glycémie à jeun varie autour de 0,45 g/l, au décours du régime de Conn une glycémie est trouvée à 0,35 g/l avec malaises, à l'hyperglycémie provoquée par voie orale : hypoglycémie tardive avec insulinémie supérieure à 400 uUnités au temps 30'; un test au glucagon et un test à l'arginine ont été pratiqués. L'artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure montre une image lacunaire de la tête du pancréas avec plusieurs nodules hypervascularisés dans le parenchyme hépatique. Un traitement au diazoxide est institué par deux perfusions de 200 mg par semaine de streptozotocine. Découverte d'un adénome parathyroïdien inférieur droit prouvé biologiquement et par artériographie parathyroïdienne. Celle-ci a été l'occasion d'un accident hémiplégique. La malade est décédée le 28.7.1971 à la suite d'une embolie pulmonaire massive.

A l'autopsie découverte de trois adénomes parathyroïdiens, métastases hépatiques, carcinome langerhansien non modifié par la streptozotocine.

OBSERVATION N° 30

HER... femme de 50 ans, présentant un syndrome de Zollinger Ellison diagnostiqué sur un ulcère peptique du 2e duodénum avec hypersécrétion de P.S.U. dans les urines. A l'intervention : une volumineuse tumeur de la tête du pancréas est découverte avec des adénopathies régionnales. La malade est soignée par gastrectomie totale et exérèse de la tumeur (incomplète). Deux ans plus tard, elle présente des hypoglycémies sévère. L'insulinémie basale était élevée (80 µU/ml). L'artériographie coeliaque montre une tumeur pancréatique et des métastases hépatiques. Le diazoxide est mal supporté, cure de streptozotocine (20 g) amène une rémission de 18 mois, puis la malade est décédée dans un tableau de cachexie.

OBSERVATION N° 31

LEV... femme de 40 ans, carcinome langerhansien découvert à l'occasion d'hypoglycémies sévères. La laparotomie montre des métastases hépatiques. Un traitement par le Diazoxide permet une survie de trois ans sans hypoglycémie. Décès dans un tableaude cachexie.

OBSERVATION N° 32

Maurice DE... 20 ans, 91 kg pour 1,87 m, présente à l'âge de 11 ans (1959) une chute du rendement scolaire avec modifications morphologiques au niveau des doigts.

En 1960 baisse de l'acuité visuelle.

Le 12 Décembre 1960 intervention neuro-chirurgique : adénome chromophobe hypophysaire, biopsié seulement. Prescription de 50 séances de cobaltothérapie : à la suite crises comitiales

mais amélioration tumorale par une encéphalographie en 1964 qui montre à la place de la tumeur un tractus d'allure cicatricielle. Transformation morphologique continue à évoluer : 1,87 m, mains élargies, nez élargi, arcades sourcilières saillantes, lèvre inférieure hypertrophiée ; langue hypertrophiée ; oreilles épaisses ; pieds larges, épais ; organes génitaux infantiles ; l'amputation de l'hémichamps temporal gauche l'amène à consulter puis à être hospitalisé. Exploration endocrinienne. La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale est aplatie. On remarque une hypoglycémie tardive au test à l'arginine, cortisol plasmatique à 8 h est de 3 micro grammes pour cent ; à 16 h de 5 micro grammes. Le réflexogramme achilléen est normal, le métabolisme de base est à moins 20 %. P.B.I est égal à 4 gammas. Les 17 céto, 17 O.H. sont faibles et ne s'élèvent pas sous métopyrone. Une hyponatrémie a pu être observée. Le traitement est à base d'hydrocortisone. Le malade est amélioré.

OBSERVATION N° 33

Paul RAY... 40 ans, 54 kg pour 1,67 m présente depuis 1960 des crises paroxystiques hivernales seulement, au début de la nuit, sans rapport avec l'alimentation : pyrexie 39 à 40°, frissons généralisés, sudation durant ¼ d'heure à ½ heure. Un traitement aux antibiotiques et aux neuroleptiques est à ce moment là prescrit. Jusqu'en 1968 toutes les explorations recherchaient une cause infectieuse. A la suite d'une sinusite prescription d'antibiotiques et de corticoïdes. En février 1969 le malade est hospitalisé à Clermont-Ferrand pour un bilan endocrinien devant l'augmentation de fréquence de ces crises paroxystiques. A cette époque la glycémie était à 0,89 g/l, l'hyperglycémie provoquée par voie orale était normale, le test

au dolipol est normal. A sa sortie prescription d'antibiotiques et de corticoïdes. Le malade constate à ce moment là une prise de poids et un espacement des malaises.

En février 1971 le malade fait un coma avec frissons et température à 38,5 °. Il est hospitalisé dans le même hôpital, la glycémie est retrouvée à 0,40 g/l, le test au dolipol et l'épreuve de jeûne entraînent un coma avec agitation, troubles psychiques. L'exploration chirurgicale est faite le 25.5.1971. On ne retrouve pas d'adénome pancréatique palpable mais adénopathie sus et sous mésocolique. A l'histologie ganglionnaire le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est posé. Le malade est alors envoyé dans le service le 9.8.71. pour diagnostic et attitude thérapeutique. Cliniquement, à part une certaine pâleur, on ne retrouve pas de signe en faveur d'une insuffisance antehypophysaire. Par contre on retrouve une hyponatrémie importante.

L'exploration de la glycorégulation sous régime de Conn et jeûne ne note pas de malaise ; les glycémies restent normales. Sous régime habituel une seule glycémie est spontanément basse. Une hyperglycémie provoquée par voie orale, un test au glucagon et un test à l'arginine sont pratiqués.

Exploration endocrinienne et particulièrement hypophysaire de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann : à l'histologie ganglionnaire la maladiede Besnier-Boeck-Schaumann est certaine ; le kvein positif ; la selle turcique élargie à la radiographie et aux tomographies. Les 17 céto - 17 O.H. sont effondrés. Le test au synacthène est positif, le test à la métopyrone est négatif ; les F.S.H. sont normales, de plus le test à l'eau, le cortisol plasmatique, le Hamolsky et le L.V.P. ont été pratiqués.

Diagnostic : maladie de Besnier-Boeck-Schaumann hypophysaire.

Traitement ; cortisone (30 mg), Serandyl et extraits thyroïdiens.

OBSERVATION N° 34

Renée FOR... 21 ans, 40 kg pour 1,52 m présente progressivement à la suite d'un placenta praevia et présentation transverse à l'âge de 35 ans, des signes d'insuffisance ante-hypophysaire : aménorrhée, chute des poils pubiens et axillaires, frilosité, pâleur des téguments, hypotension artérielle, sensibilité aux infections, asthénie et amaigrissement.

Depuis Janvier 1967 signes d'hypoglycémie : pertes de connaissance, comas motivant une hospitalisation à Evreux puis à l'Hôtel-Dieu en avril 1967.

L'exploration de la glycorégulation : glycémie à 0,24 - 0,45 g/l en glucose oxydase. A l'hyperglycémie provoquée par voie orale hypoglycémie tardive? Un test à l'arginine et au glucagon ont été pratiqués. Les insulinémies basales et après charge de stimulation sont basses ou normales. Les F.S.H. sont inférieures à 3 unités, les 17 céto et 17 O.H. urinaires sont effondrés, non augmentés par la méthopyrone, le cortisol plasmatique est à 1 microgramme pour 100 ml à 8 h, ne s'élevant pas sous 250 gammas de synacthène. Le réflexogramme achilléen est supérieur à 400 milli secondes, le métabolisme de base est diminué de moins 36 %. La fixation thyroïdienne est nettement abaissée. On note aussi une hyponatrémie. Au décours de l'hospitalisation découverte d'un infiltrat du sommet droit à bacioscopie négative dont l'origine tuberculeuse est affirmée par les pneumologues, le traitement anti-tuberculeux à base de S.M.Y.1 g et d'I.N.H. 450 mg est institué. Le traitement endocrinien : hydrocortisone : 30 mg, thyroxine 8 gouttes par jour. La malade est améliorée.

OBSERVATION N° 35

Marie DEM... 41 ans, 64 Kg pour 1,60 m. Diabète découvert en 1959 au décours d'une grossesse césarisée au 8e mois sans problème à ce moment là. Un traitement à l'insuline est institué à la découverte du diabète autour de 23 unités de Novo-lente par jour.

En 1961 nouvelle grossesse émaillée d'une acidocétose, césarienne difficile avec collapsus. Depuis apparition progressive des signes d'insuffisance ante-hypophysaire, absence totale de montée lactée, aménorrhée, frilosité, pâleur, visage un peu boursouflé, disparition de la pilosité axillaire et pubienne, ongles cassants, asthénie, lenteur d'élocution ; de plus on note une baisse des besoins en insuline.

Exploration : un test à l'arginine est pratiqué ; le réflexogramme achilléen est à 480 mili secondes ; l'exploration isotopique thyroïdienne montre une fixation très basse sans être nulle (4 % à la 6e heure, 15 % à la 24e heure). L'élimination urinaire de prégnandiol et d'oestrogène est nulle, on pratique aussi un test à la méthopyrone qui est négatif. Dans le bilan du diabète on remarque surtout un début de neuropathie des membres inférieurs. Par ailleurs rien à signaler. Le traitement de sortie : insuline 18 unités de Novolente ; hydrocortisone : 20 mg ; thyroxine 8 gouttes. La malade est améliorée.

OBSERVATION N° 36

Yvonne JO... 48 ans, 48 kg pour 1,65 m présente depuis 1968 des sueurs nocturnes avec agitation la nuit, avec fatigabilité le matin au réveil.

En décembre 1969 aménorrhée, asthénie, anorexie et amaigrissement, obnubilations et troubles du comportement. Hospitalisation à Creil pour bilan général. Découverte d'une hypoglycémie à 0,58 g/l confirmée par plusieurs autres glycémies à jeun. Le traitement institué est à base de corticoïdes. Elle est hospitalisée en 1970 dans le service pour diagnostic étiologique et attitude thérapeutique. On remarque à ce moment là à l'examen clinique: hypothermie, raréfaction des poils, pâleur intense, anémie discrète, sensibilité aux corticoïdes. Biologiquement : glycémie autour de 0,21 et 0,50 g/l à jeun (technique glucose oxydase). L'hyperglycémie provoquée par voie orale : la courbe est aplatie avec hypoglycémie tardive. Tests à l'arginine et au glucagon : hypoglycémie tardive à 0,27 g/l en glucose oxydase. L'insulinémie est basse au niveau basal et après stimulation ou charge en glucose. On découvre une hyponatrémie de dilution en rapport avec une secrétion inapropriée d'A.D.H. Les 17 céto et 17 O.H. sont effondrés, le cortisol plasmatique est à 6,5 gammas. Radiologiquement la selle turcique est ballonnée, le diagnostic de panhypopituitarisme avec atteinte surrénalienne est alors posé.

Evolution : la malade est décédée le 21.6.70 dans un coma profond avec troubles respiratoires malgré la trachéotomie et l'assistance respiratoire par Angström. Cette évolution paraît rapportée à un oedème cérébral qui suivi plusieurs accidents hypoglycémiques sévères etun syndrome d'hyponatrémie avec hypotonie plasmatique en rapport avec une secrétion inapropriée d'A.D.H.

A l'autopsie : localisation nodulaire tumorale hypophysaire avec amincissement et effondrement de la lance quadrilataire développée le long du tubaire. Métastases surrénaliennes bi-

latérales, adénomégalie médiastinale et latéro-aortique métastatique, petite métastase ovarienne.
A l'histologie : carcinome glandulaire peu différencié trabéculaire et micro-alvéolaire, vraisemblablement d'origine mammaire.

OBSERVATION N° 37

Madame B... âgée de 55 ans, employée de commerce, entre dans le service le 4 mars 1957 dans un état confusionnel avec agitation. Dès le premier examen on est frappé par l'existence d'un ensemble de signes assez spéciaux, la pâleur est extrême, les aréoles des seins et des mamelons sont dépigmentés, les cheveux sont fins et soyeux, la dépilation est totale : seuls persistent quelques poils des sourcils et des cils. Le creux axillaire totalement épilé ne présente aucune trace de sécrétion sudorale ou sébacée. Le duvet des avant-bras a disparu, le pubis est glabre, la peau est fine et très sèche, on note la perte de tout réflexe de pudeur, par ailleurs l'amaigrissement est considérable. Le diagnostic de panhypopituitarisme cliniquement évoqué se trouve en accord avec les données des premiers examens de laboratoire : hémogramme : 4 170 000 globules rouges, 18 000 leucocytes, hémoglobine : 80 % ; polynucléaires neutrophiles : 87 ; glycémie 0,50 g/l ; urée 0,50 g/L. Le reste de l'examen clinique n'apporte aucun élément nouveau : cette malade donfuse, agitée à une température à 36,4°, le pouls est petit, rapide, la tension est à 11 - 6, il existe un signe de Babinski bi-latéral. L'heure qui suit son hospitalisation un traitement d'urgence est institué : glucose hypertonique à 30 %, cortisone par voie intra-musculaire, perfusions intraveineuses de noradrénaline, antibiotiques. Sous l'effet de la thérapeutique

l'agitation se calme, les réflexes cutanés plantaires deviennent indifférents, la tension artérielle demeure à 11 - 6. Le 5 au matin, la glycémie est à 1,36 g/l, en quelques heures le tableau clinique s'aggrave, la fièvre s'allume, la température monte à 40°, le pouls s'accélère malgré la perfusion intraveineuse de noradrénaline et de sérum glucosé, la malade meurt.

Par son entourage on avait pu réunir quelques informations sur ses antécédents : en janvier 1957 un métabolisme de base aurait été pratiqué et l'on aurait trouvé un chiffre bas. Depuis cette époque, la malade recevait 20 cg d'extraits thyroïdiens par jour puis dans les premiers jours de mars l'aggravation clinique avec apparition d'un état confusionnel amenèrent l'hospitalisation.

A l'autopsie, l'hypophyse disséquée après plusieurs jours de fixation au formol présente une atrophie totale. Les autres organes sont sensiblement normaux. Histologiquement cet organe confirme d'une manière absolue l'état macroscopique de la partie antérieure de l'hypophyse. La glande pituitaire est envahie par des cellules d'aspect lymphocytaire qui ont bouleversé complètement l'architecture de la glande. Celle-ci est reconnaissable cependant à des vestiges de corps non épithéliaux dont les cellules éosinophiles tranchent distinctement sur l'ensemble de la préparation. Trois éléments caractéristiques s'associent dans les images que l'on lit sur ces coupes : des cellules lymphoïdes, des cellules épithéloïdes, des cellules géantes. Elles sont soit dispersées sans donner de groupement particulier, soit disposées en folicules dans la partie postérieure de l'hypophyse. Le lobe névroglique et nerveux est envahi par les mêmes lésions histologiques mais en plus grand nombre et formant des nodules tuberculoïdes.

Les surrénales : les surrénales montrent un certain dégré d'aplasie qui semble s'être effectuée aux dépends de la zone fasciculée de la corticale. On ajoutera à cela des zones de dégénérescence hyaline en pleine corticale. Au niveau de la médullaire on observe par plages des cellules chromaffines portant dans leur cytoplasme de très abondantes granulations fortement pigmentées.

En résume les lésions découvertes par la lecture des lames histologiques dans différents tissus montrent des nodules d'aspect tuberculoïde qui ne contiennent pas lors des colorations spécifiques de bacille de Koch ni de caséification, ni de nécrose, de ramolissement. Ces divers caractères nous ont incité à ranger ces processus tissulaires dans le cadre de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

OBSERVATION N° 38

Eugène EC...74 ans, 57 kg pour 1,66 m découvre en 1968 en se palpant l'hypochondre gauche une masse dure, inddore. En novembre augmentation de volume de la tumeur, il est alors hospitalisé à Bourg-La-Reihe où l'on évoque après urographie intraveineuse et lavement baryté un fibrome myosarcome rétropéritonéal. En février 1971, hospitalisation à nouveau à Nogent pour dépression nerveuse avec angoisses, délires hallucinatoires, visuels et auditifs. On le traite par des neuroleptiques. En juillet 1971 aggravation de l'état psychique à la suite d'un jeûne prolongé : agitation, cris, coma vigile, tension artérielle à 27 - 9, le malade est alors hospitalisé à Beaujon. On découvre une glycémie à 0,30 g/l. Une ponction de la tumeur de l'hypochondre gauche montre qu'il s'agit histologiquement d'un fibro myosarcome. Il est adressé le 21.7.71 dans le service pour explorations : glycémie variant autour de 0,50 g/l

(technicon) ; l'hyperglycémie provoquée par voie orale est à 0,22 g/l à jeun, au temps 60' 0,39 g/l. Un test auglucagon, un test à l'arginine sont alors pratiqués.

Le 4.8.1971 exérèse d'une tumeur rétro-péritonéale mobile en bloc refoulant vers le haut le côlon transverse, les urétères étant normaux. Après l'ablation, guérison complète, le malade ne fait plus d'accidents hypoglycémiques.

OBSERVATION N° 39

DOU..., homme de 60 ans, présentant une volumineuse tumeur abdominale, des hypoglycémies sévères, l'intervention permet l'exérèse incomplète de la tumeur : il s'agit d'un fibrosarcome. Les dosages d'insuline montrent des insulinémies basses. Le traitement par le Diazoxide entraîne une normalisation glycémique. Décédé 3 ans plus tard des métastases de la tumeur.

OBSERVATION N° 40

BAR... homme de 70 ans, hospitalisé pour hypoglycémie profonde, on découvre un myélome multiple. Les hypoglycémies se reproduisent malgré l'administration permanente de sérum glucosé hypertonique. Le patient est décédé en quinze jours. A l'autopsie le foie paraît envahi par une infiltration plasmocytaire diffuse. Le pancréas, les surrénales et l'hypophyse sont indemmes.

OBSERVATION N° 41

Alix AD..., femme de 70 ans, présentant une hépatomégalie importante, dure, évoquant une néoplasie secondaire dont l'origine n'est pas identifiée. Des hypoglycémies profondes se répètent corrigées transitoirement par le glucagon et le glucagon zinc. La

patiente est décédée en trois mois. L'autopsie n'a pas pu être faite.

OBSERVATION N° 42

Jacques BEN..., 43 ans est hospitalisé en novembre 1966 dans le service pour exploration d'une hypoglycémie découverte au décours d'une hospitalisation pour ulcère gastrique apparu en 1964 en même temps qu'une cirrhose hypertrophique non éthylique, le malade ayant présenté des hypoglycémies graves et récidivantes.

A l'examen clinique il existe une ascite, une hépatomégalie importante, dure, des oedèmes des membres inférieurs.

A l'exploration de la glycorégulation : glycémies basses, variant entre 0,30 et 0,60 g/l. L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une hypoglycémie basale et tardive. La laparoscopie montre un foie bourré de nodules métastatiques.

Le traitement : institution de Diazoxide qui limite les accidents hypoglycémiques, mais évolution vers un collapsus et cachexie en quelques jours puis décès.

II - DOSAGE DANS LE PLASMA

1°) La glycémie : la glycémie a été prélevée sur sang veineux et dosée soit par la technique de Hoffman adaptée pour technicon (Normal 0,90 g/l $\pm$ 0,10), soit par la technique à la glucose oxydase (Normal 0,75 g/l $\pm$ 0,10).

Dans l'expression des résultats et leur traitement mathématique (moyenne, écart standard sur la moyenne) la distinction entre les deux types de dosage a été soigneusement pratiquée.

2°) L'insulinémie : l'insulinémie a été déterminée par la méthode radio-immunologique sur des échantillons de sang veineux périphérique prélevés dans la quasi totalité des cas sur héparine. Les échantillons ont été centrifugés à froid et le plasma congelé jusqu'au dosage. Les prélèvements contenant les insulinémies les plus élevées ont été diluées pour le dosage. Il n'a pas été tenu compte pour ces dosages de la discrimination entre insuline et pro-insuline.

II - CONDUITE DE L'EXPLORATION

Les patients ont été soumis successivement à un régime alimentaire "habituel", puis au régime hypoglucidique, hypocalorique de Conn, puis éventuellement à un jeûne complet pendant 2 jours éventuellement suivi si nécessaire d'un effort musculaire. Le régime de Conn apportant 50 g de glucides, 70 g de protides et 50 g de lipides par 24 h est réalisé de la façon suivante :

- le matin : thé ou café, sans lait, sans sucre plus 2 biscottes
- à midi : salade sans graisse
  100 g de viande grillée maigre
  250 g de légumes verts cuits à l'eau sans graisse
  50 g de fromage
  1 fruit (banane, figue, raisin excepté).
- le soir : Un bouillon clair
  100 g de viande grillée
  150 g de légumes verts cuits à l'eau sans graisse
  50 g de fromage
  Pas de fruit.

Lorsque les explorations dynamiques de la glycorégulation (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale par exemple) étaient

pratiquées, nous les avons effectué avant la période de restriction alimentaire sauf des cas particuliers et ceci est mentionné explicitement.

oOo

R E S U L T A T S

- ETIOLOGIE CLINIQUE

La série étudiée comporte 42 patients atteints d'hypoglycémie organique : 16 hommes et 26 femmes. L'âge des patients va de 20 ans au moins (2 cas) à 80 ans (4 cas) avec une fréquence maxima pour la 5e décennie de la vie (10 cas). Diverses causes d'hypoglycémie organique diagnostiquées se décomposent en :

- hyperinsulinisme organique 31 (27 adénomes et 4 carcinomes)
- sarcome péritonéal 2
- autres cancers 3 (2 épithéliomas hépatiques et un myélome avec infiltration myélomateuse hépatique)
- hypopituitarisme 6 (syndrome de Cheehan 2 ; maladie de Besnier-Boeck-Shauman 2 ; Craniopharyngiome 1 ; métastases intrahypophysaires 1).

En ce qui concerne les tumeurs bêta langerhansiennes, l'association à une polyadénomatose endocrinienne est retrouvée quatre fois, à un diabète insulino-dépendant deux fois, à un cancer viscéral extra-pancréatique trois fois. Ces données sont rassemblées dans la figure n° 8.

- RECONNAISSANCE DE L'HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE

Les manifestations révélatrices ont été le plus souvent des manifestations neurologiques et psychiatriques majeures : leur fréquence est détaillée dans le tableau n° 1. Cette grande fréquence des manifestations neurologiques et psychiatriques majeures s'oppose à leur absence totale dans la série des sujets étiquetés hypoglycémie fonctionnelle. L'amélioration des manifestations cliniques par la prise d'aliments

HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE : ETIOLOGIE (42 CAS)

SEXE : ♂=16 ♀=26

TYPE DE LESIONS	ADENOMES :	27
	CARCINOMES :	4
	SARCOMES :	2
	AUTRES CANCERS :	3
	HYPOPITUITARISMES :	6
ASSOCIATIONS A UN ADENOME β	POLYADENOMATOSE	4
	DIABETE (insulino dépendant)	2
	CANCER VISCERAL	3

FIG. VIII

Etiologie des hypoglycémies organiques en fonction de l'âge, du sexe et du type de lésions.

HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES

MANIFESTATIONS CLINIQUES (42 observations)

1°) Manifestations prédominantes

- Neurologiques
  - comas = 29
  - crises convulsives = 10
  - signes neurologiques focalisés = 10
- Psychiatriques paroxystiques = 19
- Autres manifestations = 23
- Amélioration par la prise d'aliments = 22

2°) Intervalle entre 1ère manifestation et affirmation du diagnostic (déterminé dans 27 cas)

$\leqslant$ 1 an = 6
$>$ 1 et $\leqslant$ 5 ans = 13
$>$ 5 et $\leqslant$ 10 ans = 5
$>$ 10 et $\leqslant$ 18 ans = 3

3°) Séquelles évidentes après guérison

- Amyotrophie des quadriceps = 1
- Déficit intellectuel = 1

Tableau I :
Fréquence des manifestations cliniques dans les hypoglycémies organiques : les manifestations cliniques sont dominées par des accidents neurologiques et psychiatriques majeurs.

HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES

MANIFESTATIONS CLINIQUES (42 observations)

1°) Manifestations prédominantes

- Neurologiques
  - comas = 29
  - crises convulsives = 10
  - signes neurologiques focalisés = 10
- Psychiatriques paroxystiques = 19
- Autres manifestations = 23
- Amélioration par la prise d'aliments = 22

2°) Intervalle entre 1ère manifestation et affirmation du diagnostic (déterminé dans 27 cas)

- $\leqslant$ 1 an = 6
- $>$ 1 et $\leqslant$ 5 ans = 13
- $>$ 5 et $\leqslant$ 10 ans = 5
- $>$ 10 et $\leqslant$ 18 ans = 3

3°) Séquelles évidentes après guérison

- Amyotrophie des quadriceps = 1
- Déficit intellectuel = 1

Tableau I :

Fréquence des manifestations cliniques dans les hypoglycémies organiques : les manifestations cliniques sont dominées par des accidents neurologiques et psychiatriques majeurs.

ou de glucose avait été remarquée par le patient ou son entourage dans 22 cas sur 42. L'intervalle entre la première manifestation pathologique en rapport avec l'hypoglycémie et l'affirmation du diagnostic a été très variable : de 3 mois à 18 ans ; toutefois, dans 19 cas le diagnostic a été porté moins de cinq ans après la première manifestation. Une histoire pathologique clairement attribuée à l'hypoglycémie organique n'a pu être déterminée que dans 25 cas sur 42 : le laps de temps entre la première manifestation pathologique et la détermination du diagnostic n'a pu être évaluée dans les autres cas.

Parmi les autres manifestations clinique chroniques en rapport avec l'hypoglycémie et ayant persisté après guérison de celle-ci, une amyotrophie des quadriceps est retrouvée une fois, un déficit intellectuel acquis et persistant après guérison est retrouvé avec certifude une fois.

Le dosage de la glycémie a constitué dans tousles cas l'argument décisif du diagnostic. La glycémie du matin, avant le petit déjeuner en période d'alimentation spontanée habituelle, est de 0,45 g/l $\pm$ 0,02, c'est à dire significativement plus basse que la glycémie dans des conditions comparables des sujets jugés exempts d'hypoglycémie organique (0,85 g/l $\pm$ 0,02). Toutefois, si l'on considère les glycémies individuelles 14 patients ont présenté de façon certaine, au moins une glycémie supérieure à 0,50 g/l dont une supérieure à 1 g/l.

La mesure triquotidienne (8 h - 12 h - 18 h) sous régime de Conn pendant trois jours puis sous jeûne complet pendant 48 h montre également une différence significative entre les valeurs moyennes (pour chaque temps de prélèvement) respectives des hypoglycémies organiques du groupe de sujets suspects:dans ce dernier

groupe la glycémie a présenté une décroissance progressive pendant le jeûne sans jamais descendre en dessous de 0,50 g/l. La valeur moyenne des hypoglycémies organiques atteint 0,35 g/l dès le premier jour de jeûne et 0,30 g/l pendant le deuxième jour. Le effort musculaire à la fin du jeûne a entraîné un fléchissement supplémentaire de la glycémie dans le groups des hypoglycémies organiques et pas de variation significative dans le groupe de comparaison.

Toutefois l'analyse des glycémies individuelles pendant cette épreuve de restrictionglucidique appelle d'autres commentaires (figure n° 9).

- d'une part le nombre de déterminations, qui est inchangé d'un bout à l'autre de l'épreuve pour le groupe témoin, se raréfie au fur et à mesure de la progression de l'épreuve pour le groupe des hypoglycémies organiques : ceci est dû au fait que l'épreuve a dû être interrompue pour la quasi totalité des hypoglycémies organiques en raison d'un accident hypoglycémique grave nécessitant une recharge rapide en glucose.

- d'autre part il n'est pas possible de séparer absolument le nuage de point correspondant aux témoins de celui correspondant aux hypoglycémies organiques : plusieurs patients atteints d'hypoglycémie organique ont présenté des glycémies supérieures à 0,50 g/l pendant le premier jour de jeûne et supérieure à 0,30 g/l pendant le deuxième jour de jeûne. Il est possible que certaines de ces déterminations soient entachées d'artéfacts (deux malades sont suspects d'avoir mangé à la dérobée pendant l'épreuve). A l'opposée la seule glycémie d'un sujet jugé par ailleurs exempt d'hypoglycémie organique, qui soit trouvée inférieure à 0,30 g/l, a été déterminée dans des conditions suspectes (prélèvement abandonné plusieurs heures à température ambiante avant la détermination).

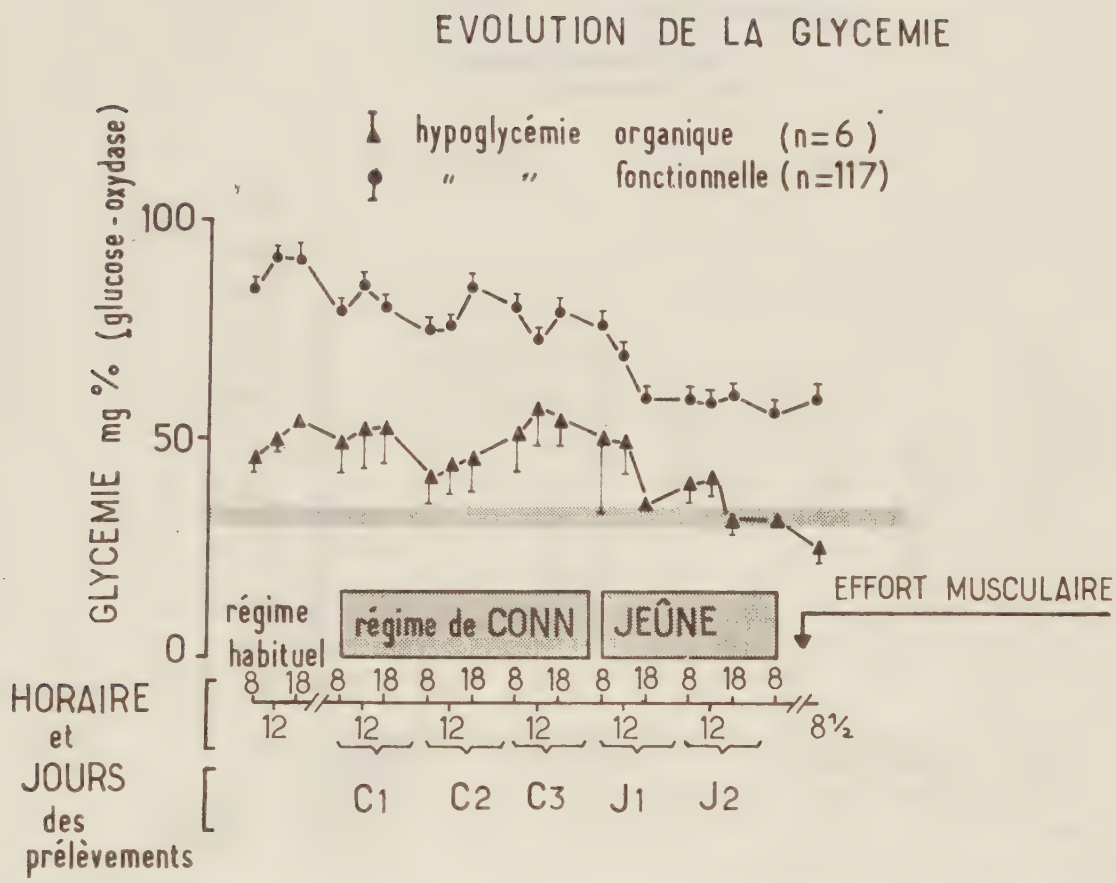


FIG X : L'évolution de la glycémie traitée mathématiquement (pour chaque temps de prélèvement) : différence significative entre les valeurs moyennes avec décroissance progressive pendant le jeûne sans jamais descendre en dessous de 0,50 g/l pour les normaux. Au cours de l'effort fléchissement supplémentaire de la glycémie dans le groupe des hypoglycémies organiques.

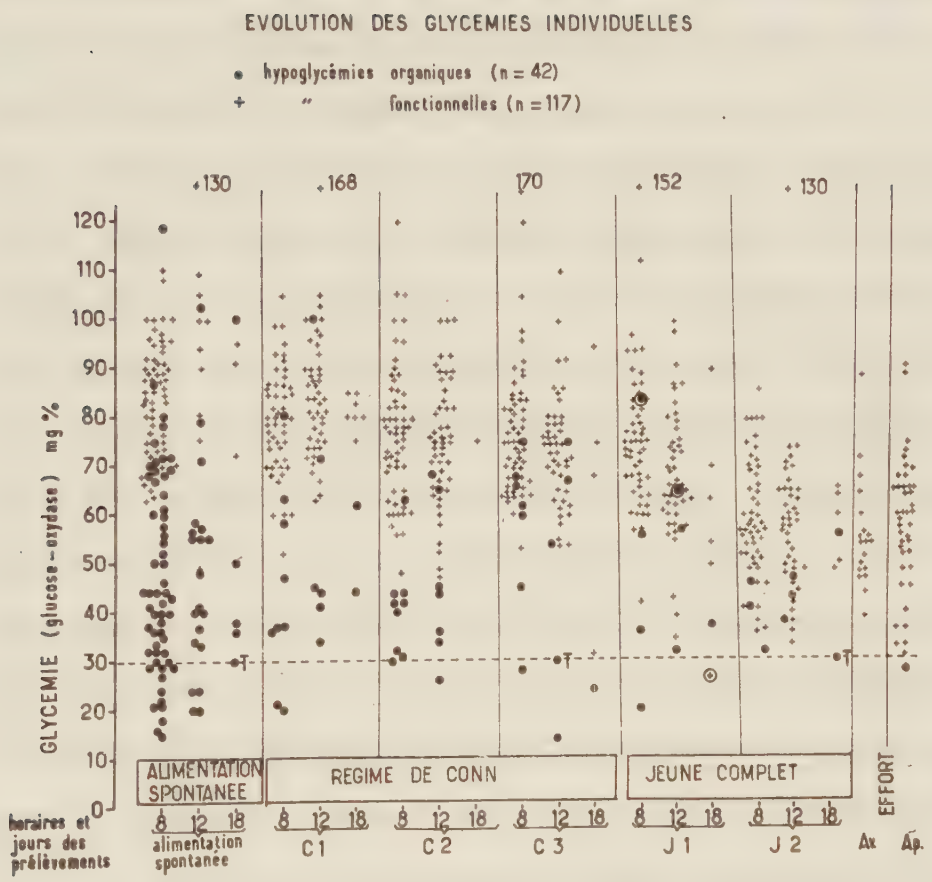


FIG. IX

La glycémie individuelle sous régime spontané, régime de Conn, jeûne et effort : aucune hypoglycémie fonctionnelle n'a présenté une glycémie inférieure à 0,30 g/l (sauf un artefact). Tous les sujets atteints d'hypoglycémie organique ont présenté à un moment ou à un autre de ces explorations une glycémie inférieure à 0,30 g/l.

Ces considérations critiques portant sur des valeurs individuelles n'enlèvent pas à l'épreuve de restriction glucidique sa valeur pour exclure le diagnostic d'hypoglycémie organique puisque tous les sujets jugés atteints d'hypoglycémie organique (avec confirmation ultérieure) ont présenté à un moment ou à un autre de l'épreuve une hypoglycémie profonde, c'est-à-dire inférieurs à 0,30 g/l. Au contraire aucun des patients initialement suspects et chez qui le diagnostic d'hypoglycémie organique a été ultérieurement rejeté n'a présenté tout le long de l'épreuve une glycémie inférieure ou égale à 0,30 g/l ; tous les dossiers de ces patients suspects d'hypoglycémie organique et où les diagnostic a été récusé ont fait l'objet de révision critique ultérieure ; la plupart de ces patients ont été revus en consultation externe avec un recul de plusieurs années ; ceux qui n'ont pas été revus ont fait l'objet d'une enquête par lettre de sorte que l'éventualité d'une hypoglycémie organique méconnue dans ce groupe de suspects est d'une probabilité minime ou nulle.

En ce qui concernelle processus diagnostic chez les patients atteints d'une hypoglycémie organique vérifiée, il apparaît que c'est un ensemble de signes qui a conduit au diagnostic, dominé par la classique triade de Whipple (accidents neurologiques majeurs survenant loin des repas, glycémie trouvée inférieure à 0,50 g/l, amélioration des accidents par l'ingestion d'aliments ou de glucose); l'épreuve de la restriction glucidique n'a été menée de bout en bout que pour une minorité d'entre eux ; de la même façon la mise en évidence d'un hyperinsulinisme par le dosage radio-immunologique n'a été d'un appoint décisif pour le diagnostic que pour une minorité.

Enfin, les différentes épreuves dynamiques de la glycorégulation (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou

par voie veineuse, épreuve au glucagon, à la leucine, au tolbutamide, à l'arginine) : leur dénominateur commun constant est la constatation d'une glycémie initiale (le matin de l'épreuve) extrêmement basse et qui en somme aurait suffi au diagnostic. En ce qui concerne l'allure évolutive ultérieure de la glycémie pendantces diverses épreuves :

- l'élévation de la glycémie induite par le glucagon d'une part, par la perfusion d'arginine d'autre part a été retrouvée dans les hypoglycémies organiques comme chez les normaux, avec une amplitude et une chronologie comparable.

- la décroissance glycémique induite par la leucine a été plus profonde dans les hypoglycémies organiques par adénome langerhansien que chez les normaux.

- l'hypoglycémie induite par le tolbutamide a été plus profonde et plus durable chez les patients atteints d'une tumeur langarhansienne que chez les normaux.

- En ce qu i concerne l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale : l'élévation glycémique est d'amplitude identique à celle observée chez les normaux (mais le point de départ étant plus bas, la valeur maxima atteinte est également plus basse), la chronologie de l'ascencion glycémique puis de la décroissance glycémique sont strictement identiques à celle des normaux. Il s'agit là des constatations moyennes (sur 23 sujets). Il a été constaté une grande variabilité des comportements individuels. Dans une observation où deux épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale ont été successivement pratiquées à deux mois d'intervalle, les variations glycémiques sont très différentes dans les deux cas : courbe de type para-diabétique puis courbe extrêmement plate et dans des zones de glycémie très basse. Il paraît raison-

nable d'attribuer ces variations interindividuelles et chez un même sujet par l'irrégularité des décharges insuliniques d'origine tumorale.

- Il en est de même en ce qui concerne l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse et le coefficient d'assimilation du glucose (Tableau N°

I - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1°) L'hyperinsulinisme organique : reconnaissance et exploration fonctionnelle :

a) La reconnaissance de 'l'hyperinsulinisme organique :

- la réunion d'arguments négatifs constitue une forte présomption en faveur de l'hyperinsulinisme : absence de signes cliniques et biologiques d'insuffisance hypophysaire et surrénalienne, selle turcique radiologiquement normale, non existence d'une volumineuse formation tumorale intra-abdominale ou intra-thoracique pouvant rendre compte de l'hypoglycémie. L'association de ce tableau clinique "nu" à une hypoglycémie certaine constitue une quasi certitude d'adénome langerhansien. Toutefois il ne s'agit que d'une présomption clinique, non d'une certitude, et des cas difficiles justifient le dosage systématique de l'insulinémie dans l'hypoglycémie organique : un tableau clinique pauvre a été constaté dans deux cas d'insuffisance hypophysaire avec destruction partielle de l'hypophyse (par une maladie de Besnier-Boeck-Schauman dans un cas observation RAY..., par métastases intra-hypophysaires dans l'autre cas observation JOS...). Ces observations démontrent qu'une insuffisance hypophysaire in-

complète ou dissociée peut être responsable d'accidents majeurs d'hypoglycémie ; un raisonnement diagnostic trop expéditif peut conduire à des interventions chirurgicales abusives (peu concluantes dans la mesure où on est jamais certain d'avoir méconnu même à ventre ouvert un adénome intra-pancréatique de petite taille) : de fait, dans l'observation RAY... plusieurs artériographies coeliaques et mésentériques et une laparotomie avec résection partielle du pancréas avaient été pratiquées avant que l'hypoglycémie ait été rapportée à sa véritable cause. Dans une autre observation, la constatation d'une tumeur maligne rénale associée à un tableau d'hypoglycémie organique conduisait à suspecter que cette dernière était la conséquence de la tumeur rénale : en fait, l'exérèse de celle-ci était suivie d'une rechute de l'hypoglycémie et le dosage de l'insuline devait apporter la preuve d'un hyperinsulinisme organique ultérieurement confirmé opératoirement. La démonstration de l'hyperinsulinisme organique rend donc indispensable le dosage de l'insulinémie par la méthode radio-immunologique.

Les valeurs mésurées doivent être interprétées en fonction de la normale habituelle du laboratoire et de la glycémie concomitante.

L'existence d'un gradient insulinémique porto sus-hépatique explique que de nombreux prélèvements périphériques soient habituellement nécessaires pour la mise en évidence de valeurs franchement pathologiques. La valeur moyenne de l'insulinémie basale mesurée sur des prélèvements isolés ou au temps O des différentes explorations dynamiques est dans tous les cas très supérieure à la normale. Toutefois certaines valeurs individuelles (observation VEN... et WUN...) étaient très proches des limites de la normale, surtout si l'on considère que l'une

de ces patientes (WUN...) était obèse.

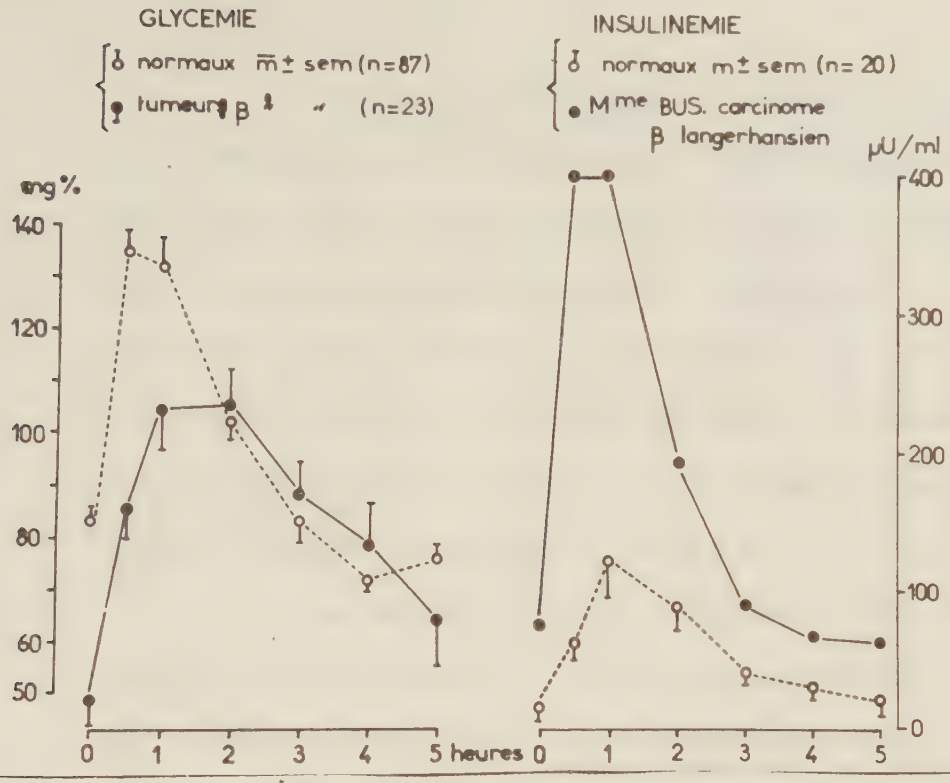
Des épreuves de stimulation dynamique ont été pratiquées et suivies du dosage de la glycémie et pour un certain nombre de cas du dosage de l'insulinémie. Le caractère pragmatique et non systématique, de cette exploration a conduit à pratiquer plus souvent des épreuves stimulatives non hypoglycémiantes (épreuve au glucagon, perfusion d'arginine) que des épreuves stimulatives de l'insulinosecrétion au prix d'une hypoglycémie (épreuve au tolbutamide, épreuve à la leucine).

Les résultats glycémiques et insulinémiques ont été confrontés à ceux obtenus par ailleurs dans des groupes de sujets normaux. Il convient de remarquer toutefois qu'en toute rigueur les variations glycémiques et insulinémiques d'un sujet obèse et atteint d'hypoglycémie organique devrait être confronté aux valeurs obtenues chez un sujet également obèse et indemme d'hypoglycémie organique ; de telles bases de comparaison existent en ce qui concerne les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale, ou la perfusion d'arginine. Elles n'ont pas été établies en ce qui concerne l'épreuve au tolbutamide ou l'épreuve au glucagon par exemple.

Les résultats de ces diverses épreuves montrent :

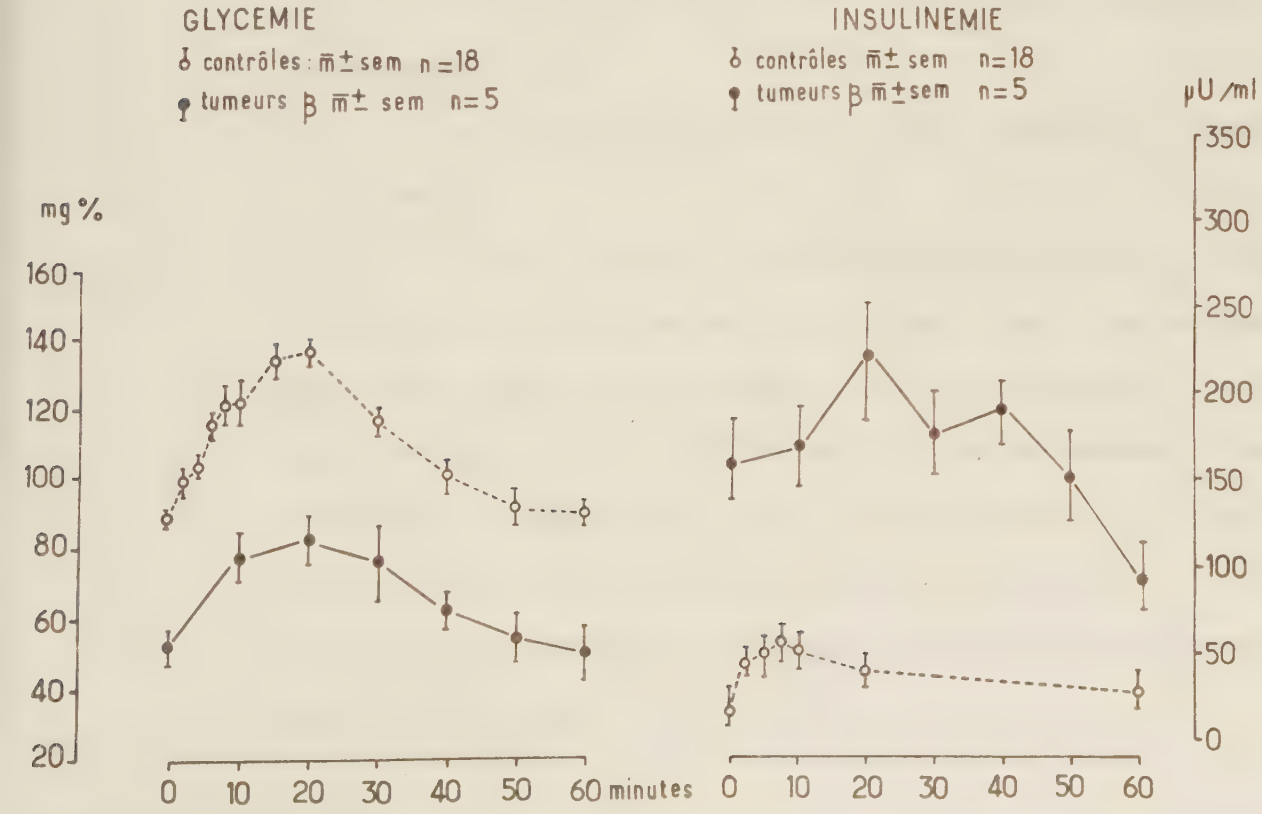
- épreuve au glucagon : les variations glycémiques induites par l'injection de glucagon sont parallèles aux variations obtenues chez les sujets témoins en ce qui concerne l'élévation glycémique puis la cinétique du retour à la normale ; seul le sous décalage glycémique différencie les adénomes langerhansiens des normaux. En ce qui concerne l'insulinosecrétion, une forte insulinémie initiale existait dans tous les cas explorés. Elle a été très fortement accrue par le glucagon et la secrétion est apparue plus soutenue dans le temps que chez les normaux.

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PER OS (45g/m² s.c)



G. XI : Hyperglycémie provoquée per os : l'élévation glycémique est d'amplitude entique à celle observée chez les normaux (le point de départ étant plus bas, la leur maxima étant également plus basse). Une insulinosecrétion considérable a été duite chez un sujet porteur de carcinome bêta langerhansien.

EPREUVE AU GLUCAGON (2 µg/Kg i.v.)



. XII : Bépreuve au glucagon. Les variations glycémiques induites sont parallèles variations obtenues chez les sujets témoins. Seul le sous décalage glycémique dif- encie les adénomes des normaux. Une forte insulinosecrétion a été induite par le glu- dans le temps chez les normaux.

- perfusion d'arginine : l'élévation glycémique a été d'amplitude et de chronologie identique à celle observée chez les normaux ; la décroissance glycémique ultérieure est non significativement différente à 30 minutes, mais significativement plus profonde à la 60e minute. En ce qui concerne l'insulinosecrétion : des valeurs basales très supérieures à celles des normaux ont été suivies d'une hypersecrétion considérable pendant la perfusion d'arginine.

- en ce qui concerne l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale et l'épreuve à la leucine, la dynamique de l'insulinosecrétion n'a été étudiée que dans quelques cas. Une insulinosecrétion considérable a été induite par le glucose chez deux patients, la même charge en glucose n'avait pas induit d'insulinosecrétion sensiblement supérieure à la normale deux mois auparavant chez l'un de ces deux patients. L'administration de leucine dans un cas a été suivie d'une très forte insulinosecrétion.

- il en est de même en ce qui concerne l'épreuve au tolbutamide.

- une épreuve à la pancréozymine par voie veineuse (95 unités) et une épreuve de stimulation par la sécrétine (80 unités par voie intra-veineuse) ont été pratiquées chez une patiente porteuse d'un carcinome bêta langerhansien ; les résultats sur l'insulinémie ont pu être comparés à un groupe de sujets normaux soumis à des stimulations identiques : très forte insulinémie basale a été accrue dans des proportions énormes par ces deux types de stimulation.

b) Reconnaissance des autres causes d'hypoglycémie organique :

PERFUSION DE L+ ARGININE (monochlorhydrate) 25 mg I.V. en 30'

♂ tumeurs β : m ∓ sem (n = 6)
♀ normaux m ∓ sem (n = 18)

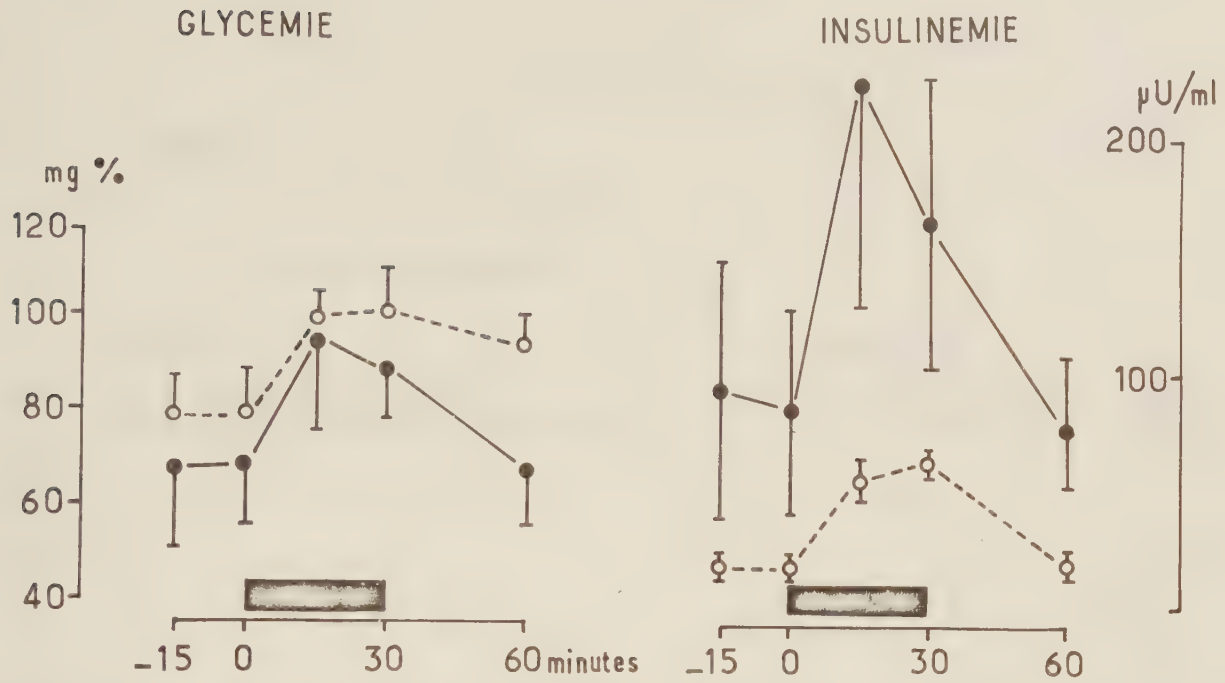


FIG. XIII : Perfusion de monochlorydrate d'arginine. L'élévation glycémique est d'amplitude et de chronologie identique à celle observée chez les normaux. La décroissance glycémique n'est pas significativement différente. Hypersecrétion considérable d'insuline pendant la perfusion.

EPREUVE A LA I+LEUCINE 200mg/kg per os

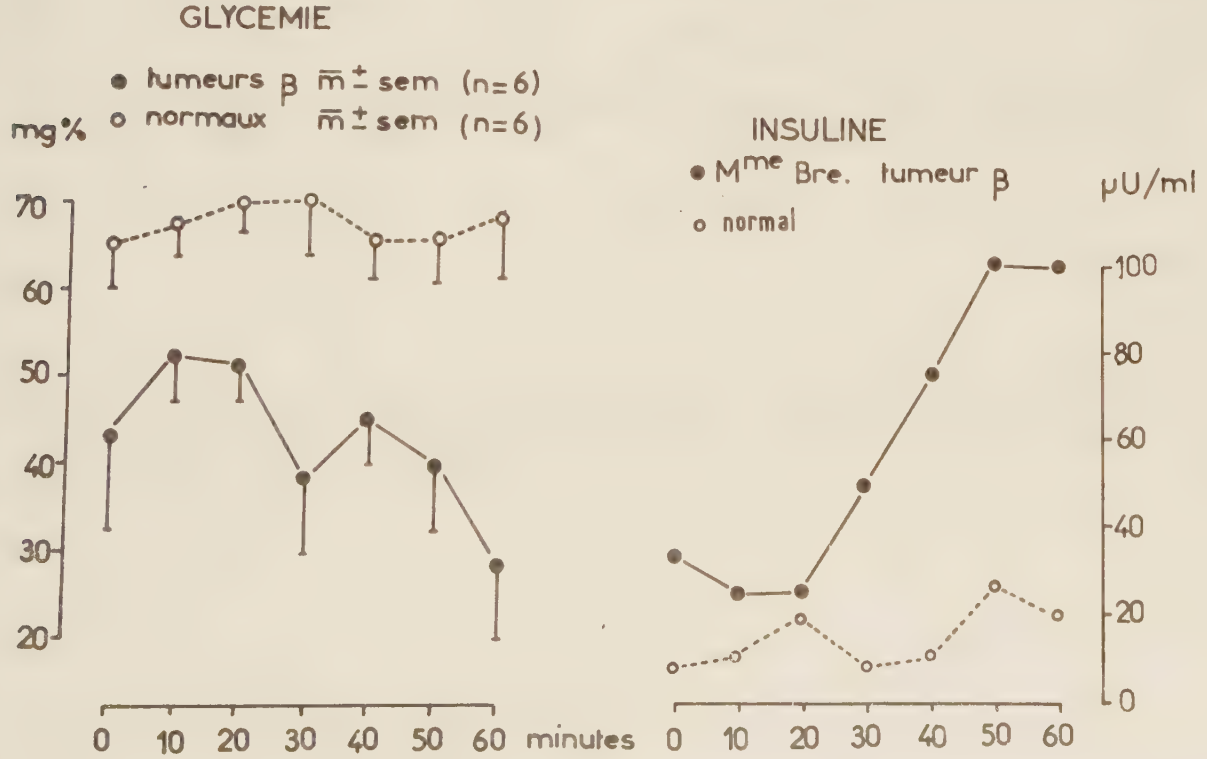
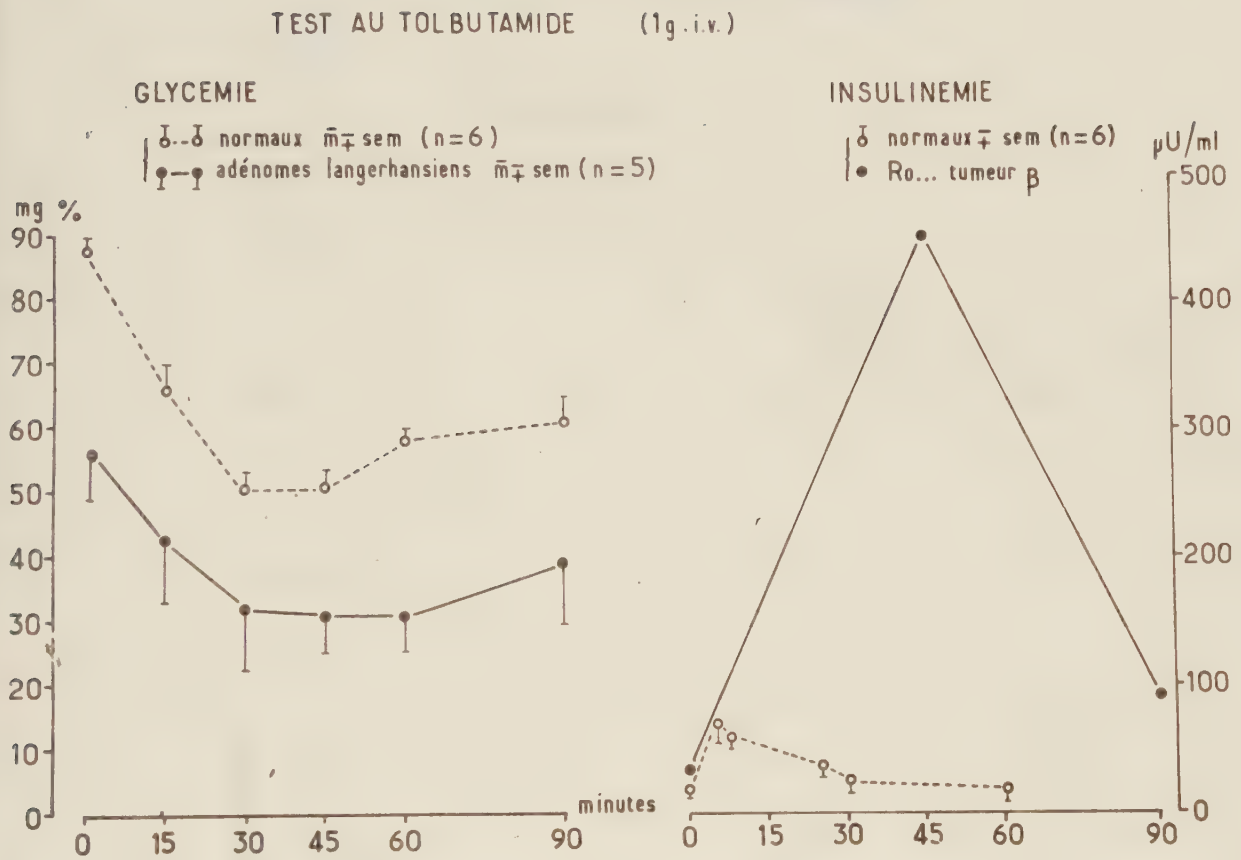


FIG. XIV : Epreuve à la leucine. L'insulinosecrétion induite est sensiblement supérieure à la normale.



IG. XV

est au tolbutamide : la décroissance glycémique est identique chez les normaux t les sujets ayant une hypoglycémie organique. Le sous décalage chez ces derniers tant toujours maintenu. La réponse insulinique est considérable dans le cas de 'observation RO... (tumeur bêta).

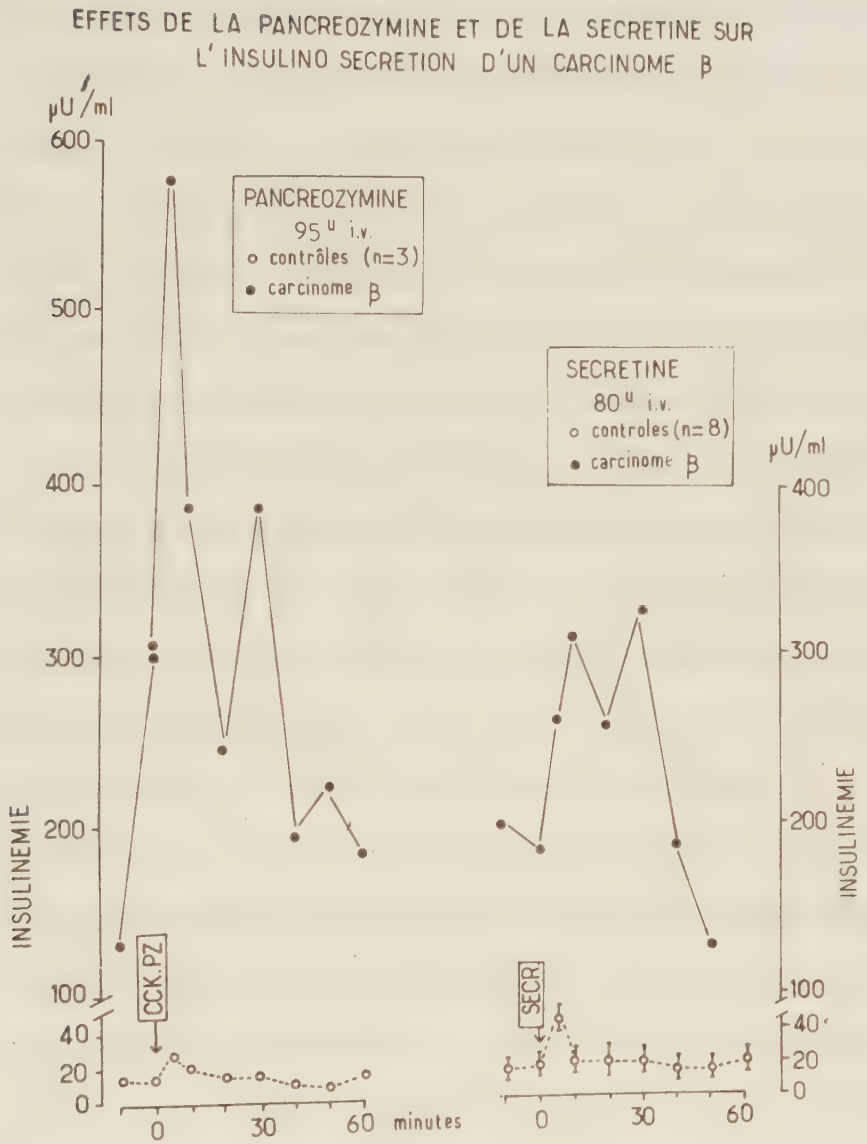


FIG. XVI : test à la pancréozymine et à la secrétine. Réponse insulinique considérable.

- insuffisance hypophysaire : dans trois des six observations recueillies le tableau clinique d'insuffisance hypophysaire est extrêmement apparent et c'est l'insuffisance hypophysaire plutôt que les hypoglycémies qui avait attiré l'attention (syndrome de Sheehan typique dans les observations DEM... et FOR..., craniopharyngiome dans l'observation DEV...). Dans les trois autres cas au contraire c'est l'hypoglycémie qui a été l'élément dominant du tableau et a conduit à rechercher une atteinte hypophysaire non évidente d'emblée : dans l'observation B... la patiente n'a été admise à l'hôpital que dans un coma hypoglycémique gravissime et d'évolution mortelle ; le diagnostic de destruction de l'hypophyse par une maladie de Besnier-Boeck-Schauman n'a été porté qu'à l'examen anatomique; c'est rétrospectivement qu'une histoire d'insuffisance hypophysaire pouvait être reconstituée dans les mois précédents. Dans l'observation RAY... c'est la découverte d'un ganglion mésentérique hypertrophique conduisant à la biopsie et à l'examen anatomique qui ont objectivé la maladie de Besnier-Boeck-Schauman. L'insuffisance hypophysaire, maillon entre la maladie de Besnier-Boeck-Schauman et l'hypoglycémie pouvait alors être suspectée et confirmée par l'enquête endocrinologique particulièrement la présence d'insulinémies basses. Dans l'observation JO... plusieurs comas hypoglycémiques et un examen clinique trouvé normal conduisaient à suspecter un adénome langerhansien. Toutefois, une hyponatrémie persistante avec diminution de la clearance de l'eau libre, une selle turcique discrètement maisindiscutablement agrandie sur les tomographies de la selle turcique, des insulinémies basses ou normales, conduisaient à suspecter le diagnostic d'insuffisance hypophysaire ; c'est seulement à l'examen anatomique que la cause

de la destruction hypophysaire était mise en évidence sous forme d'une métastase intracellaire d'un épithélioma mammaire méconnu.

Ainsi au total trois des six cas d'hypoglycémies de cause hypophysaire que comporte la présente série ne se sont comportés primitivement comme des hypoglycémies organiques de cause non évidente.

- sarcomes rétro-péritonéaux :

Dans les deux observations recueillies (EC... et DOU...) le syndrome tumoral intra-abdominal attirait en premier l'attention. Des comas hypoglycémiques pour l'observation DOU..., des troubles psychiques pour l'observation EC... avaient été constatés. La mise en évidence de l'hypoglycémie n'a été faite qu'après reconnaissance de l'énorme tumeur. Dans l'un des cas l'insulinémie mesurée au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée était inférieure aux valeurs normales. Dans le second cas des insulinémies initiales légèrement supérieures à la normale étaient suivies d'une absence d'élévation de l'insulinémie sous stimulation glucosée. Dans cette dernière observation, l'évolution ultérieure des glycémies permettait apparemment d'exclure l'hypothèse d'une association entre un adénome langerhansien et le sarcome rétropéritonéal.

- autres cancers :

Ce groupe de trois patients comprend deux épithéliomas hépatiques apparemment secondaires, d'origine digestive, mais de nature non renonnue, et un myélome associé à une infiltration plasmocytaire du foie. Dans ce dernier cas une localisation surrénalienne et hypophysaire a été attentivement recherchée et non retrouvée. Les dosages d'insuline plasmatique pratiqués à l'occasion d'hyperglycémie provoquée par voie orale

chez les deux premiers patients, à l'occasion d'une perfusion d'arginine pour le troisième, ont montré des valeurs dans le limite de la normale.

- RESULTATS THERAPEUTIQUES

L'ensemble des résultats thérapeutiques obtenus est rassemblé dans le tableau n° II.

L'analyse des résultats en fonction des causes d'hypoglycémies montre que les meilleurs résultats ont été obtenus pour des adénomes langerhansiens (guérison dans un peu plus de la moitié des cas) et les hypopituitarismes (normalisation dans les 2/3 des cas). Un sarcome rétropéritonéal a été guéri aved deux ans de recul par l'exérèse chirurgicale ; l'autre a bénéficié d'une amélioration transitoire obtenue par l'éxérèse chirurgicale et l'administration de diazoxide. Les patients atteints de néoplasie hépatique sont tous décédés dans des délais très brefs. Enfin, sur quatre carcinomes langerhansiens deux ont été durablement (18 mois au moins) améliorés par les traitements médicaux.

L'analyse des résultats en fonction des traitements administrés montre que l'exérèse chirurgicale a été, lorsqu'elle était possible, le meilleur traitement des adénomes langerhansiens. Les échecs de la chirurgie ont été observés soit lorsqu'il s'agissait d'un carcinome langerhansien avec extension loco-régionale ou métastase hépatique, soit en cas d'adénome très petit juxta duodénal non retrouvé pendant l'opération, non extirpé, constaté seulement à l'examen anatomique (observation DUS...) soit lorsqu'une exérèse couronnée de succès a été compliquée les jours suivants

HYPERINSULINISME ORGANIQUE

ASPECTS ANATOMIQUES

Adénome 27 (dont 2 suspects de "malignité locale" sans invasion)

Carcinome 4 (avec métastases hépatiques)

1°) Localisations intrapancréatiques

- Juxta duodénale = 2
- Céphalique = 7
- Corporéale = 5
- Caudale = 7

non précisé = 4
non retrouvé = 1
non opéré = 5

2°) Diamètre de la tumeur
(précisé dans 14 cas)

$\leqslant 10$ mm = 4
> 10 et $\leqslant 20$ mm = 7
> 20 et $\leqslant 50$ mm = 3

3°) Corrélation Radio anatomique
(Artériographie/chirurgie)

- Nombre d'artériographies = 15
- Bonne corrélation = 8
- Image "normale" mais chirurgie ⊕ (faux ⊖) = 3
- Image "suspecte" sans corrélation chirurgicale (faux ⊕) = 2
- Artériographies non retrouvées = 2

Tableau II

Aspects anatomiques dans les insulinomes avec corrélations radiologiques.

HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES : EVOLUTION ET RESULTATS THERAPEUTIQUES

EN FONCTION DES CAUSES

ADENOMES (27)	. Guéris	15
	. Décès	3
	. Améliorés	3
	. Non améliorés	1
	. Perdus de vue	5
CARCINOMES (4)	. Guéri	0
	. Décédés	2
	. Améliorés	2
SARCOMES (2)	. Guéri	1
	. Amélioré	1
AUTRES CANCERS (3)	. Décédés	3
HYPOPITUITARISMES (6)	. Normalisés	4
	. Décédés	2

EN FONCTION DES TRAITEMENTS

CHIRURGIE (26)	. Guéris (16) : 15 Adénomes - 1 sarcome . Décédés 3 (Pancréatite nécrotique) . Normalisés 2 (1 Adénome - 1 carcinome) . Perdus de vue : 5
DIAZOXIDE (10)	. Améliorés : 9 (7 adénomes : avant intervention - 2 carcinomes) . Non supporté : 1
STREPTOZOTOCINE (3)	. Guéris : 0 . Améliorés : 2 . Non amélioré : 1
CORTICOÏDES (6)	. Normalisés : 4 (BBS Sheehan) . Améliorés : 2
GLUCAGON (1)	. Amélioré : 0

Tableau III

Résultats thérapeutiques : le maximum de guérison se retrouve dans les adénomes par exérèse chirurgicale. Une amélioration a été vue 2 fois après cure de streptozotocine. Une normalisation par corticoïde pour 4 hypopituitarismes.

d'une pancréatite nécrosante sur la tranche de section pancréatique.

En ce qui concerne les sarcomes péritonéaux le cas de guérison obtenu démontre la possibilité d'une exérèse totale du sarcome. La deuxième possibilité de traitement radical est constitué par l'administration de corticoïdes aux insuffisants hypophysaires ; les excellents résultats obtenus dans quatre cas sur six concernent des patients atteints d'une affection non maligne et dont l'atteinte hypophysaire a été reconnue assez tôt. Les deux échecs observés concernent l'un une patiente venue consulter à un stade terminal de sa destruction hypophysaire, l'autre une affection maligne et de plus tardivement reconnue.

Parmi les autres traitements médicaux :

- la streptozotocine est un espoir de guérison radicale des tumeurs insulino secrétantes ; notre expérience est limitée à trois cas dont deux sont encore en cours de traitement. Il n'a pas été observé de résultat brillant avec les doses administrées jusqu'ici. Une amélioration (jugée sur la raréfaction des épisodes hypoglycémiques ou la diminution des doses de diazoxide nécessaires à empêcher l'apparition des hypoglycémies) a été observée deux fois. L'effet toxique de la streptozotocine sur le rein a été manifeste dans un cas de carcinome bêta langerhansien (élévation de la créatininémie).

- le diazoxide a été administré à dix patients (ce qui constitue une expérience légèrement plus étendue) : sept patients porteurs d'un adénome langerhansien l'ont reçu à titre préopératoire, deux carcinomes langerhansiens et1sarcome péritonéal l'ont reçu à titre de traitement palliatif. Ce traitement a été dans l'ensemble bien supporté ; des nausées et des vomissements ont été observés dans deux cas, suffisamment sévères dans l'un des cas pour

obliger à arrêter l'administration de la drogue (observation HER...).

Les autres complications de ce traitement (hirsutisme, hypotension artérielle menaçante, rétention sodée excessive) n'ont pas été observées. Une élévation de l'acide vanyl mandelique dans les urines sous traitement a été observé chaquefois qu'on l'a recherchée. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer les effets de l'association diazoxide plus chlorothiazide. Ches une patiente atteinte d'un carcinome bêta langerhansien associant des hypoglycémies spontanées graves et un diabète sucré (observation GUG...) l'ajustement des doses de diazoxide a été difficile, entre la posologie insuffisante à corriger les hypoglycémies et la posologie qui induisait des hyperglycémies énormes confinant au coma hyperosmolaire.

oOo

D I S C U S S I O N

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le symptome qui amène ces malades à consulter, ou qui met leur vie en danger, est la survenue d'une hypoglycémie à jeun ou lors d'un effort musculaire. La survenue de ces hypoglycémies chez de tels malades, et peut-être leur correction spontanée anormalement lente, témoigne d'une perturbation de la glyco-régulation, ou plutôt, envisagé de façon plus vaste, du système de distribution des carburants énergétiques. Ce système comporte un organe distributeur principal le foie et des hormones régulatrices. Ce système est mis enjeu de façon opposée dans les situations d'abondance en carburants (période post-prandiale) et dans les situations de carence en carburants (jeûne, exercice musculaire, riposte à une hypoglycémie aigüe).

1°) Chez le sujet normal :

a) Régulation énergétique normale pendant le jeûne :

Normalement la glycémie décroît modérément pendant les trois premiers jours de jeûne et se stabilise entre 0,50 et 0,60 g/l même si le jeûne est prolongé pendant plusieurs semaines (jusqu'à sept semaines dans les expériences de Cahill). Cette stabilisation de la glycémie après une décroissance initiale est obtenue tout d'abord au prix d'une intense gluconéogénèse hépatique et rénale pendant le premier jour du jeûne, cette glyconéogénèse utilise les amino acides libérés par les muscles ; au delà des premiers jours la glyconéogénèse se réduit et la stabilisation de la glycémie résulte d'une réduction de la consommation du glucose par adaptation du cerveau à conserver de façon prédominante les corps cétoniques. Du point de vue hormonal, l'évolution pendant le

jeûne est caractérisée par une décroissance (mais non une annulation) de l'insulinémie, une élévation transitoire du glucagon et du cortisol plasmatique, glucagon et cortisol contribuent à augmenter la gluconéogénèse ; la diminution de l'insulinémie joue un rôle dans la stimulation de la glyconéogénèse (rapport insuline sur glucagon) dans l'augmentation de la lipolyse qui est le préalable nécessaire à l'accroissement de la cétogénèse ; enfin la diminution de l'insulinémie permet la dérivation du glucose disponible vers les tissus gluco-consommateurs non insulino-dépendants (cerveau en particulier). Cette diminution de l'insulinémie paraît conditionnée par la diminution de la glycémie elle-même, par la disparition des facteurs prandiaux de stimulation de l'insulinosecrétion. Il est à remarquer que la diminution du taux de glucose plasmatique n'a d'expression clinique neurologique que tant que le cerveau n'est pas adapté à la consommation du corps cétonique. L'adaptation de ce tissu à la consommation des corps cétoniques dans certaines hypoglycémies organiques chroniques pourrait expliquer la discordance paradoxale, bien connue des cliniciens, entre des niveaux glycémiques parfois très bas et une conservation du niveau de conscience.

b) Régulation des carburants pendant l'effort musculaire :

De la même façon un effort musculaire soutenu chez un sujet normal induit une décroissance glycémique modeste et transitoire suivie d'un rebondede la glycémie ; d'une élévation des acides gras libres du plasma ; d'une élévation modérée de la lactatémie (par libération de lactate musculaire et réutilisation rapide dans la glyconéogénèse hépatique) ; l'insulinémie diminue par rapport aux valeurs initiales ; l'hormone somatotrope s'élève ; le glucagon et les catécholamines s'élèvent

également. Ici encore on assiste, devant la carence relative en glucose, à la libération d'un carburant de secours sous l'influence des hormones lipolytiques, à une glyconéogénèse accrue à partir du lactate, à une orientation préférentielle du glucose restant vers les tissus non insulino-dépendants à la faveur de la diminution de l'insulinémie.

c) Réaction adaptative à une hypoglycémie induite chez le sujet normal :

Une hypoglycémie induite par exemple par une injection d'insuline exogène est suivie d'une ascension des acides gras libres, d'une secrétion d'hormone somatotrope, de glucagon, de cortisol et de catécholamines.

Les expériences in vitro suggèrent que l'insulinosecrétion est diminuée par l'adjonction d'insuline exogène elle-même.

2°) Physiopathologie des hypoglycémies organiques endocriniennes :

a) Dans les insulinomes :

L'insulinosecrétion d'origine tumorale n'est pas asservie fidèlement au niveau de la glycémie : des insulinémies élevées ou normales sont observées malgré la présence d'une glycémie basse au même moment ; l'effondrement des glycémies pendant le jeûne suggère que la réduction progressive de l'insulinémie observée chez le sujet normal ne survient pas chez les sujets atteints d'insulinome. La réponse à un stimulus glucosé supplémentaire (charge orale en glucose) est variable : une insulinosecrétion supplémentaire a été observée dans tous les

cas étudiés ici. Il existe dans la littérature une observation d'adénome répondant de façon élective et massive au glucose, cette réactivité conduisant à des accidents neurologiques post-prandiaux (cl. référence Power).

b) Dans les hypoglycémies organiques des autres endocrinopathies :

L'insulinosecrétion ici n'est pas appropriée à la glycémie mais surtout il y a un déficit du système hormonal hyperglycémiant. Le mécanisme intime par lequel le déficit en somatotrope ou encortisol retentit sur le niveau glycémique n'est d'ailleurs pas clair.

c) Dans les hypoglycémies organiques par sarcome péritonéal ou sous pleural le mécanisme de l'hypoglycémie n'est pas non plus clair de façon évidente : il est probable mais non certain que le fait dominant est une consommation excessive de glucose par la tumeur supérieurs à la quantité de glucose que le foie peut débiter au même moment.

d) Dans les hypoglycémies avec tumeurs hépatiques primitives ou secondaires ou infiltration myélomateuse diffuse il est également concevable (mais non clairement démontré) que les phénomène le plus important est une diminution du débit sus-hépatique de glucose en raison de la destruction ou de l'altération fonctionnelle d'une grande quantité d'hépatocytes.

I - LES PROBLEMES DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Diagnostic avec les hypoglycémies fonctionnelles.

Le diagnostic entre hypoglycémie organique et

hypoglycémie réactionnelle (ou post hyperglycémique) a été le plus souvent facile sur des arguments essentiellement cliniques : l'horaire post prandial des accidents, leur intensité moindre que dans les hypoglycémie organiques (jamais de coma), la poursuite d'un interrogatoire alimentaire soigneux mettant en évidence l'ingestion excessive d'hydrates de carbone d'absorption rapide avec ou sans excitants contenant des bases xanthiques ; recherche d'un antécédent de gastrectomie ou d'une cirrhose, quand ce contexte clinique n'est pas apparu suffisant pour éliminer l'hypothèse d'une hypoglycémie organique, ou quand un diagnostic d'exclusion a été rendu impératif par la nécessité d'écarter l'éventualité d'une intervention chirurgicale, les patients on t été soumis à l'épreuve de Conn et de jeûne. La confrontation des figures 9 et 10 montre que cette épreuve de restriction calorique apparaît davantage comme un moyen d'éliminer une hypoglycémie organique que d'en affirmer formellement l'existence. En effet si sur les valeurs moyennes de glycémie il existe une différence significative entre le fléchissement glycémique induit par le régime hypocalorique dans les deux catégories de malades, l'analyse des glycémies individuelles montre que les deux nuages de point ne sont pas strictement séparés. Dans notre expérience (117 hypoglycémies considérées comme non organiques et 42 hypoglycémies organiques) jamais un patient jugé exempt d'hypoglycémie organique n'a atteint une glycémie inférieure à 0,30 g/l (par la méthode à la glucose exydase) sous l'influence de cette exploration fonctionnelle. Enfin, tous les patients atteints d'hypoglycémie organique vérifiée (par l'intervention ou les dosages insulinémiques) ont présenté à un moment ou à un autre pendant cette épreuve une glycémie inférieure à 0,30 g/l

Sur ce total de 159 patients explorés un doute n' a subsisté que pour quatre d'entre eux : deux sujets ont été

considérés comme atteint d'hypoglycémie organique en raison de comas, de glycémies trouvées plusieurs fois inférieures à 0,30 g/l, et d'insulinémies légèrement supérieures à la normale ; toutefois un adénome n'a pas été trouvé avec certitude dans la pièce d'exérèse ; l'intervention a été suivie d'une guérison clinique. Les deux autres patients sont des sujets considérés comme exempts d'hypoglycémie organique mais dont les glycémies sous épreuve de restriction glucidique ont atteint 0,30 g/l, dans ces deux cas la révision des dossiers avec plusieurs années de recul est en accord avec le diagnostic porté d'hypoglycémie fonctionnelle.

Dans notre opinion si dans l'immense majorité des cas le diagnostic est quasi évident sur l'ensemble des données cliniques, les mesures glycémiques sous épreuve de Conn et jeûne, et sur le dosage de l'insulinémie, il est des cas limites qui doivent être réenvisagés après surveillance. Cette expérience de l'adénome langerhansien paraît en concordance avec la conduite tenue pour d'autres adénomes endocriniens (hypercalcémie par adénome parathyroïdien par exemple).

Enfin si le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle (post hyperglycémique) est le plus souvent aisé, il est bien connu dans la littérature que dans certaines hypoglycémies dites fonctionnelles les données de la biologie peuvent être discordants : hypoglycémie avec faible insulinosecrétion dans les observations publiées par Yalow et Berson, hypoglycémies fonctionnelles avec insulinosecrétion élevée dans les cas publiés par Sussman, par Loeks et Lefèvre.

Il est prévisible que c'est dans ces cas de diagnostic difficile qu'un autre abord physiopathologique du problème risque d'amener des renseignements supplémentaires :

ainsi le dosage de la proportion de pro insuline circulant, élevée en cas d'adénome, sera vraisemblablement d'un apport précieux.

2) Les hypoglycémies toxiques et iatrogènes.

Il a été récemment insisté (Seltzer Diabetes Octobre 1971) sur la fréquence méconnue des hypoglycémies toxiques et iatrogènes. L'âge avancé des patients, une restriction alimentaire aigüe ou chronique, l'ingestion récente d'alcool, sont des facteurs favorisant l'action hypoglycémique de l'insuline, des hypoglycémiants de synthèse, et d'un certain nombre de médicaments. Parmi ces derniers, le risque hypoglycémiant, n'est pas toujours bien connu : il en est ainsi des salicylés, de la tétracycline, des médicaments contenant du manganèse, des IMAO en particulier la tranylcipronine.Dans le même temps où étaient colligées les observations qui font l'objet de ce présent travail, nous avons pu observer plusieurs hypoglycémies post-alcooliques chez des patients diabétiques insulinotraités ou non, plusieurs hypoglycémies induites par des sulfamides hypoglycémiants en raison d'une insuffisance rénale concomitante, ou dans le cas de prise associée de tolbutamide et de diethyldicoumarol. Ces observations illustrent la nécessité de compléter l'interrogatoire alimentaire et l'examen clinique d'un interrogatoire médicamenteux extrêmement attentif.

3) Les hyperinsulinismes factices.

Cet interrogatoire confine à l'enquête policière lorsque le médicament hypoglycémiant a été absorbé délibérément par le patient, et de façon occulte, dans un but de simulation plus ou moins psychiatrique. Plusieurs cas d'hyperinsulinisme

factice par auto-injection injustifiée d'insuline, ou par absorption injustifiée de sulfamides hypoglycémiants, ou de diguanides, ont été publiés (cl. pour référence). Nous avons pu observer l'observation d'un sujet diabétique maigre, socialement mal inséré, qui doublait délibérément ses doses d'insuline prescrites : la possibilité d'une hypoglycémie organique associée à son diabète avait été évoquée. Dans deux autres cas des hypoglycémies biologiquement vérifiées, mais qui ne se sont pas reproduites en milieu hospitalier, sont survenues chez des jeunes filles ayant des sulfamides hypoglycémiants à leur disposition (préparatrices en pharmacie). Enfin un autre patient non diabétique présentant une structure mentale hystérique a présenté des hypoglycémies biologiquement vérifiées hors du milieu hospitalier : son frère était un diabétique insulinotraité et lui-même s'est dérobé à toute enquête hospitalière et en particulier à une prise de sang pour recherche d'anticorps anti-insuline. Il nous semble en effet que parmi les meilleures épreuves diagnostiques pour reconnaître ces cas de pathomimie sont le dosage de sulfamides hypoglycémiants dans le sang quand on suspecte l'absorption de sulfamides, la recherche d'anticorps anti-insuline, stigmate quasi obligatoire des injections d'insuline exogène.

II - L'EXPLORATION REGLEE QUE NOUS PROPOSONS

1) La reconnaissance de l'hypoglycémie organique

passe en premier par un interrogatoire alimentaire et médicamenteux attentif et par un examen clinique complet puis par le dosage de la glycémie plusieurs fois dans la journée sous alimentation spontanée et en milieu hospitalier. Le dosage de la glycémie sous restriction

glucidique alimentaire est l'exploration fondamentale qui doit être pratiquée en milieu hospitalier, de préférence spécialisé, une surveillance médicale étant assurée 24 heures sur 24. Les glycémies sont prélevées plusieurs fois dans la journée (par exemple 8 h, 12 h, 18 h) dosées et exploitées aussitôt. L'interprétation de cette épreuve fonctionnelle repose sur les valeurs glycémiques plus que sur le comportement clinique (des manifestations pithiétiques à glycémie normale peuvent survenir en cours d'épreuve). L'épreuve doit être interrompue en cas d'apparition d'accidents cliniques associés à une hypoglycémie vérifiée. Des prélèvements de plasma pour dosage hormonaux complètent heureusement, quand c'est possible, le prélèvement pour glycémies.

L'épreuve peut être menée en trois temps successifs : régime hypoglucidique hypocalorique (régime de Conn) pendant trois jours, puis jeûne complet pendant 48 heures ; des efforts musculaires sont accomplis (sous surveillance médicale) pendant les dernières heures du jeûne et la glycémie dosée à nouveau en fin d'épreuve.

Si des explorations fonctionnelles autres sont envisagées (hyperglycémie provoquée par voie orale par exemple) elles doivent prendre place avant l'épreuve de restriction : celle-ci en effet trouble durablement (plusieurs semaines) le comportement de la glycorégulation.

L'abaissement de la glycémie pendant l'épreuve de restriction glucidique a des valeurs inférieures ou égales à 50 % de la valeur basale, témoigne de la perturbation profonde du système glycorégulateur, et n'est jamais observée chez le sujet, normal ou obèse, exempt d'hypoglycémie organique, maintenu dans

les mêmes conditions de jeûne. Ceci témoigne d'une secrétion insulinique inappropriée, mais ne suffit pas à affirmer l'hyperinsulinisme tumoral.

Les autres explorations de la glycorégulation sont beaucoup moins utiles et ne prennent de valeur que si elles sont l'occasion de dosages hormonaux (insuline, glucagon, hormone somatotrope, cortisol) ; les épreuves d'hyperglycémie par voie orale et par voie veineuse peuvent montrer une assimilation glucidique supérieure à la normale, ou normale, ou même de type diabétique, en raison d'une insulinorésistance biologique transitoire conséquence non spécifique des épisodes hypoglycémiques.

L'épreuve à l'insuline exogène (qui évaluerait cette même insulinorésistance) n'apporte guère de renseignements et présenterait un réel danger en cas d'hypoglycémie par insuffisance hypophysaire ou surrénalienne. L'épreuve au tolbutamide présente le même danger.

L'intérêt des épreuves au glucagon et à l'arginine apparaîtra dans la démonstration de l'hyperinsulinisme organique.

2) La reconnaissance de l'hyperinsulinisme organique.

a) La réunion d'arguments négatifs : constitue une forte présomption en faveur de l'hyperinsulinisme : absence de signes cliniques et biologiques, d'insuffisance hypophysaire et surrénalienne, selle turcique radiologiquement normale, non existence d'une volumineuse formation tumorale intra-abdominale ou intra-thoracique pouvant rendre compte de l'hypoglycémie.

b) La démonstration de l'hyperinsulinisme ;

Le dosage de l'insulinémie par la méthode radio-immunologique est devenu la technique indispensable à

l'affirmation formelle de l'hyperinsulinisme. La commercialisation de "trousses de dosage" standardisées a mis cette technique à la portée de laboratoires de plus en plus nombreux ; elle ne dispense pas de la rigueur nécessaire ici encore dans le recueil des échantillons, la pratique du dosage et son interprétation ; en particulier la présence d'anticorps anti-insuline circulants consécutive à des injections d'insuline exogène nécessite une extraction préalable des plasmas, faute de la quelle l'interprétation des résultats est illusoire.

Les valeurs mesurées doivent être interprétées en fonction de la normale habituelle du laboratoire et de la glycémie concomitante.

L'existence d'un gradient insulinémique porto-sus-hépatique explique que de nombreux prélèvements de sang veineux périphérique soient habituellement nécessaires pour la mise en évidence de valeurs franchement pathologiques. L'utilisation de prélèvements dans la veine porte, à ventre fermé, par reperméation de la veine ombilicale constitue un progrès technique prometteur.

Des épreuves de stimulation dynamique sont une autre façon de saisir les valeurs pathologiquement élevées de l'insulinémie. La mise en oeuvre de telles épreuves stimulatives implique que les cellules tumorales présentent une sensibilité pour le stimulus utilisé au moins égale à celle d'un pancréas normal : c'est ainsi que une réactivité des cellules bêta-langerhansiennes tumorales est établie pour le glucagon avec une bonne constance, pour le tolbutamide avec toutefois un certain nombre de réponses faussement positives et faussement négatives (Tabl. IV et V) ; la constance d'une forte réponse insulino-secrétoire est encore moins bien établie pour le stimulus glucosé et pour l'arginine.

L'interprétation rigoureuse des résultats nécessite l'établissement "de valeurs normales" correspondant au protocole choisi (dose, voie d'administration, etc...) pour chaque stimulus. Elle doit aussi tenir compte des glycémies concomitantes et des caractéristiques organiques du sujet, en particulier de la surcharge adipeuse (génératrice par elle-même d'une insulino-sécrétion excessive hors de toute tumeur langerhansienne) des perfusions veineuses de glucose souvent administrées de façon indispensable pendant la nuit précédant l'épreuve, etc...

Ainsi, le dosage de l'insulinémie ne dispense pas du raisonnement physiopathologique inséparable du processus diagnostic ; a côté des situations simples (insulinémie élevée à jeun et contemporaine de glycémies basses par exemple), il reste des cas où les épreuves doivent être multipliées, et les résultats confrontés à l'ensemble de l'observation.

Dans notre expérience, l'épreuve au glucagon (2 microgrammes par kg par voie veineuse) a été la plus fréquemment pratiquée, les résultats étant comparés à ceux obtenus dans un groupe de sujets normaux (Fig. XII). Cette épreuve est inoffensive car jamais hypoglycémiante, et á donné avec constance des réponses insuliniques supérieures à la normale. L'épreuve à l'arginine a également induit, quand elle a été pratiquée, de fortes réponses insuliniques sans hypoglycémie. L'épreuve au tolbutamide n'a été que rarement pratiquée par nous ; elle a été faite à l'occasion d'hypoglycémies très profondes ou prolongées et jugées dangereuses. Les épreuves d'hyperglycémie par voie orale et par voie veineuse ont donné des résultats extrêmement variables d'un sujet à l'autre, et même lorsqu'elles ont été répétées chez un même sujet. (Figures XI, XIII, XV).

c) Le dosage de la pro insuline :

La secrétion de l'insuline est précédée de la synthèse d'un précurseur de poids moléculaire plus élevé : la pro insuline. Celle-ci est ensuite clivée en insuline et peptide C (24). Alors que la proportion de pro insuline circulante par rapport à l'insulinémie ne dépasse pas 25 % chez les sujets exempts de tumeur bêta langerhansienne, cette proportion peut atteindre 75 à 80 % en cas de tumeur insulino secrétante. Aussi, plus que la multiplication des épreuves stimulatives plus ou moins codifiées, le dosage de la pro insuline circulante paraît susceptible d'apporter des arguments en faveur d'un hyperinsulinisme tumoral. Il est possible de caractériser la pro insuline par rapport à l'insuline en utilisant la différence de poids moléculaire (fractionnement du plasma sur gel de séphadex) ou ses caractères antigéniques propres (dosage radio-immunologique utilisant un anticorps liant la configuration présente dans la pro insuline et absente de la molécule d'insuline) ou enfin sa plus grande résistance à la dégradation protéolytique ménagée. Ces acquisitions techniques récentes paraissent appelées à valoriser considérablement la mise en oeuvre des dosages radio-immunologiques d'insuline.

d) Localisation artériographique de la tumeur :

L'artériographie bi-sélective (coeliaque et mésentérique) a permis, dans la moitié des cas où elle a été pratiquée de reconnaître et de localiser la tumeur. Un certain nombre de limitations empêchent à nos yeux de la mettre au rang des examens diagnostiques : muette dans 50 % des cas où un adénome a été ensuite opératoirement vérifié, elle a été parfois techniquement impossible en raison de l'athérosclérose aortique.

Lorsqu'elle est praticable, sur un malade dont l'hyperinsulinisme tumoral a été par ailleurs biologiquement prouvé, elle apporte un renseignement précieux sur l'existence ou non de métastases intra-hépatiques ; en outre, lorsqu'elle est positive, l'artériographie apporte des arguments de réelle valeur dans la discussion de la stratégie thérapeutique en fonction de la localisation et du nombre de tumeurs visualisées. L'injection de sécrétine purifiée dans le tronc coeliaque, avant l'injection du produit opaque, renforce les contrastes de la pancréatographie et paraît constituer un perfectionnement réel.

3) Les diagnostics difficiles : hyperinsulinisme organique associé.

a) Hyperinsulinisme organique survenant chez un diabétique :

Il s'agit d'une éventualité exceptionnelle dont 22 observations pouvaient être colligées dans la littérature en 1969. Nous en avons observé deux cas. Les difficultés diagnostiques sont multiples : la survenue des accidents hypoglycémiques (spontanés) risque d'être pour longtemps imputée à une erreur dans le maniement des traitements hypoglycémiants ; inversement, avant d'envisager l'éventualité rare d'une hypoglycémie organique chez un diabétique, il est nécessaire, par une enquête attentive, de dépister des erreurs de maniement de l'insulinothérapie, beaucoup plus banales ; d'autre part, le dosage de 'l'insulinémie chez un patient recevant de l'insuline exogène est rendu compliqué par la présence d'anticorps anti-insuline circulante. Le dosage de l'insuline endogène nécessite alors en toute rigueur une élimination préalable de ces anticorps (par précipitation chimique ou immunologique des gammas globulines). Ici encore, le cathétérisme

portal et/ou le dosage de la pro insuline paraissent recommandables pour objectiver la réapparition (et l'intensité) de la secrétion d'insuline endogène.

A la différence des tumeur insulino-secrétantes survenant chez des sujets non diabétiques, il s'agit ici le plus souvent de carcinomes langerhansiens susceptibles de produire des métastases hépatiques, Ce risque carcinologique est l'un des éléments d'une discussion thérapeutique particulièrement difficile.

b) Tumeurs insulino secrétantes associées à une tumeur extra-pancréatique :

Il s'agit d'une éventualité encore plus rare. Le risque est alors d'attribuer à une volumineuse tumeur non pancréatique la responsabilité de l'hypoglycémie ; ce risque justifie la nécessité d'explorer l'insulinosecrétion même quand une tumeur non pancréatique évidente paraît responsable de l'hypoglycémie organique ; la constatation d'une insulinosecrétion excessive (en tenant compte des considérations critiques développées plus haut) doit faire suspecter l'adénome langerhansien associé : en effet, il n'existe à ce jour aucun exemple documenté où une tumeur extra-pancréatique a induit une hypoglycémie organique par secrétion d'insuline ou une substance apparentée.

c) Recherche d'une polyadénomatose :

Une meilleure connaissance des observations de polyadénomatose endocrinienne montre que cette affection est loin d'être exceptionnelle (1 - 9). Notre expérience personnelle actuelle s'élève à quatre cas pour 31 observations de tumeurs

bêta-langerhansiennes. Il apparaît que la recherche doit en être systématique par l'enquête clinique et les dosages biologiques appropriés. Un argument de présomption est constitué par des antécédents familiaux d'adénome endocrinien ou de pathologie traduisant un adénome endocrinien (ulcère peptique d'un syndrome de Zollinger).

V- CONDUITE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

1) Le traitement de l'hyperinsulinisme organique tumoral.

a) Les buts du traitement :

La tumeur bêta langerhansienne expose le patient qui en est porteur à un risque carcinologique (essaimage de métastases hépatiques) difficile à évaluer, même lorsqu'on est en possession des coupes histologiques ; d'autre part, la répétition d'hypoglycémies profondes et prolongées constitue un risque métabolique majeur, donnant à la vie quotidienne du malade un caractère dramatique et l'exposant à long terme à de sérieuses séquelles neurologiques. Ainsi, deux buts distincts, inégalement ambitieux, peuvent être proposés au thérapeute : exérèse ou destruction radicale de la tumeur, ou simple suspension des accidents hypoglycémiques.

b) Les moyens thérapeutiques et leur mise en jeu :

- Le traitement chirurgical : il peut se réduire parfois à l'exérèse localisée d'un adénome bien limité et bien situé (queue du pancréas). La localisation centro céphalique pancréatique, la multiplicité

non exceptionnelle des adénomes, le caractère invasif local d'un carcinome, soulèvent des problèmes techniques plus complexes. Il s'agit d'une chirurgie difficile en raison de la fragilité du pancréas, de l'obésité et de l'athérosclérose souvent présentes. La patite dimension habituelle de l'adénome qui rend le repérage difficile, la multiplicité possible des tumeurs, compliquent encore la tâche du chirurgien : l'apparition d'une forte glycosurie (ou d'une forte hyperglycémie) en cours d'intervention est considérée comme une bonne indication d'exérèse totale de la/ ou des tumeurs. De l'expérience chirurgicale portant sur le plus grand nombre de nos malades il a semblé possible de dégager quelques règles claires :

- exérèse localisée d'un adénome bien situé (superficiel, corporéal ou caudal)
- hémi-pancréatectomie gauche jusqu'à la veine porte lorsqu'un adénome profond est reconnu dans la moitié gauche du pancréas, ou lorsque la tumeur responsable de l'hyperinsulinisme prouvé n'est pas localisée avec certitude ;
- abstention chirurgicale lorsque la localisation profonde centro céphalique, ou juxta duodénale, rend l'exérèse périlleuse.

- Le traitement médical : la chirurgie en effet n'est plus le seul recours et plusieurs drogues sont à notre disposition : non le glucagon (dont l'action est trop brève) ou les corticoïdes (qui ne font que favoriser l'hypersecrétion d'insuline et l'engraissement) mais le Diazoxide et la streptozotocine.

Le diazoxide est un traitement suspensif de

l'insulinosecrétion qui ne détruit pas la tumeur. De structure voisine de celle des salidiurétiques, il s'administre per os, à raison de 100 à 800 mg par jour. Les risques d'hypotension et de rétention sodée en font un traitement non anodin, à ne pas manier à la légère. L'adjonction de chlorothiazide augmente son efficacité hyperglycémiante, corrige la tendance à la rétention sodée, mais accroît les risques d'hypotension artérielle.

La streptozotocine est un antibiotique antimitotique qui détruit électivement les cellules bêta langerhansiennes. De structure chimique voisine de la glucosamine, elle s'administre en perfusions veineuses répétées, espacées de plusieurs semaines. Les doses, dans une expérience encore limitée, varient de 2 à 20 g par malade. Le malade présente souvent des troubles digestifs graves pendant les perfusions ; l'existence d'une toxicité rénale et hépatique nécessite une surveillance répétée des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la créatinine sérique.

2) Le traitement des hypoglycémies organiques d'autres causes.

Dans les tumeurs fibreuses la possibilité d'une guérison durable par exérèse chirurgicale de la tumeur est démontrée (notre observation EC...) à condition que le traitement chirurgical porte sur une tumeur pas trop envahissante et dont l'ablation totale soit possible. Il semble que la seule restriction de la masse de tissu tumoral suffise à faire disparaître les hypoglycémies même si l'affection carcinologique n'est pas guérie au sens strict.

Dans les cas des épithéliomas hépatiques primitifs ou secondaires notre expérience montre un pronostic beaucoup sombre :

il semble que ce qu'on peut offrir de moins mauvais aux patients est un traitement par le diazoxide à prétention seulement symptomatique. En ce qui concerne les hypoglycémies par hypopituitarisme l'administration de cortisone ou d'hydrocortisone donne des résultats brillants, à titre de traitement seulement substitutif, dans le cas de nécroses hypophysaires, et aussi de traitement physiopathologique dans le cas de maladie de Besnier-Boeck-Schauman.

oOo

DIAGNOSTIC	Nombre de Cas	Nombre de Cas Explorés (...)	REPONSE DU GLUCOSE		ELEVATION DE L'INSULINE PLASMATIQUE	
			Positive	Négative	Forte (> 100µU/ml)	Normal (<100µU /ml
SULINOME	40	9	5	4	32	8 (2°)
MEURS EXTRA-PANCREATIQUES	8	2	1	1	-	8
RMAUX (ypoglycémies réactives inclus)	85	85	2	83	10 (tous obèses)	75
TEINTE HEPATIQUE CHRONIQUE °)	20	20	4 (symptome d'hypoglycémie dans 2 cas)	16	8	12
TRES CAUSES D'HYPOGLYCEMIE	6	6	2	4	1	5
POGLYCEMIE IDIOPATHIQUE	40	15	5	10	6	34

ABLEAU IV : REPONSE A L'INJECTION INTRA-VEINEUSE DE TOLBUTAMIDE DANS LES ETATS HYPOGLYCEMIQUES (selon MARKS et SAMOLS).

Nombre de patients avec un niveau basal anormal

° Hypoglycémie spontanée dans deux cas

°° Le taux glycémique au début du test est autour de 0,45 g/l

	REPONSES POSITIVES		LIMITES NORMALES
	NOMBRE	MOYENNE	
TOLBUTAMIDE	6 sur 10	1018	10 - 110
LEUCINE	7 sur 8	238	0 - 28
GLUCOSE	2 sur 4	642	53 - 328

ABLEAU V : AUGMENTATIONS MAXIMALES DE L'INSULINE PLASMATIQUE (Microunité/ml) APRES ADMINISTRATION DE DIVERS COMPOSES CHEZ DES MALADES ATTEINTS D'INSULINOME (d'après les données de FLOYD et collaborateur).

C O N C L U S I O N

Dans la présente thèse nous avons analysé l'expérience du service du Professeur DEROT portant sur 42 hypoglycémies organiques (27 adénomes et 4 carcinomes bêta langerhansiens, 6 hypopituitarismes, 2 sarcomes péritonéaux et trois autres cancers). Nous les avons confrontées à 117 observations d'hypoglycémie fonctionnelle où l'hypothèse d'une hypoglycémie organique a été écartée après une enquête aussi soigneuse que possible.

Le but de cette analyse est de dégager une conduite codifiée dans l'exploration fonctionnelle de tels patients, en vue d'une décision thérapeutique avec les moyens mis à notre disposition.

I - Le diagnostic positif de l'hypoglycémie organique repose sur :

1) Les signes d'appel : dominés par des manifestations polymorphes surtout neurologiques et psychiatriques majeures.

Cette grande fréquence des manifestations neuro-psychiatriques majeures s'oppose à leur absence totale dans le sein de 117 sujets étiquetés d'hypoglycémies fonctionnelles.

2) Un interrogatoire alimentaire et médicamenteux recherchant :

- l'ingestion excessive d'hydrates de carbone d'absorption rapide
- des excitants contenant des bases xanthiques (thé, café, coca-cola)
- la présence de facteurs favorisant l'action hypoglycémique de l'insuline, des hypoglycémiants de synthèse et d'un certain nombre de médicaments.

Tous ces éléments n'ayant jamais été retrouvés dans les observations d'hypoglycémie organique.

3) Le dosage de la glycémie vraie (glucose oxydase) plusieurs fois dans la journée.

- sous alimentation spontanée
- sous restriction glucidique : régime de Conn et éventuellement jeûne et effort.

II - L'établissement du diagnostic étiologique d'une hypoglycémie démontrée :

1) La reconnaissance de l'hyperinsulinisme tumoral :

a) Par la réunion d'éléments négatifs cliniques ou biologiques en faveur d'une autre cause : hypophysaire, surrénalienne, thyroïdienne, tumorale non pancréatique. Un examen clinique normal pour une hypoglycémie organique vérifiée est un élément de présomption d'insulinome.

b) Par la démonstration de l'hyperinsulinisme organique par le dosage radio-immunologique de l'insulinémie :

- sur des prélèvements basaux sous régime de Conn et éventuellement jeûne et effort ;
- après des épreuves de stimulations dynamiques :

. Le test au glucagon (2 µg Kg i.v.) est le plus fidèle et le moins dangereux (jamais hypoglycémiant)
. Le test au tolbutamide n'est plus utilisé par nous car exposant à des hypoglycémies graves, et ayant pu donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs
. Les autres épreuves : hyperglycémie provoquée par voie orale ou veineuse, perfusiond'arginine ne nous ont pas paru d'une spécificité ou d'une sensibilité supérieure au test au glucagon

c) Par le dosage de la pro insuline (très élevée dans les insulinomes) acquisition appelée à devenir un bon élément d'orientation des insulinomes.

d) Par la localisation artériographique de la tumeur bêta langerhansienne lorsque le diagnostic clinique et biologique d'hypoglycémie organique par insulinome est porté.

2) La réconnaissance d'autres causes :

a) Hypophysaire :

examen clinique

radio de la selle

F.S.H. urinaire

Dosage de H.G.H. (somatotrope)

Constatation d'une hyponatrémie (intoxication par l'eau).

Champs visuel.

b) Surrénalienne :

radio des surrénales

dosages de 17 céto-17 O.H. urinaires

cortisol plasmatique

c) Tumorale non pancréatique :

palper de l'abdomen

radio du thorax (tumeur médiastinale)

Ces éléments n'ont pas de valeur absolue. Toutefois, lorsque toute cette enquête est négative, il existe une suspicion d'hyperinsulinisme.

3) La reconnaissance des autres associations :

a) La polyadénomatose n'est pas si rare que l'on croit (4 sur 31 insulinomes).

b) L'association à un diabète sucré qui pose des gros problèmes diagnostiques (2 sur 31).

c) L'association à une tumeur extra-pancréatique (1 sur 31).

4) De plus l'hyperinsulinisme factice des simulateurs s'inscrit souvent dans un tableau psychiatrique indéniable.

III - La discussion thérapeutique :

a) devant un adénome bêta langerhansien vérifié, doit tenir compte des risques encourus, des moyens actuels (exérèse chirurgicale, diazoxide, streptozotocine) et des risques propres à chacune de ces thérapeutiques.

b) Devant les autres causes :

- dans les tumeurs fibreuses il semble que la seule restriction de la masse de tissu tumoral suffise à faire disparaître les hypoglycémies sans pour cela guérir l'affection carcinologique.

- dans les épithéliomas hépatiques primitifs ou secondaires un traitement par le diazoxide reste à prétention symptomatique.

- dans les hypoglycémies par hypopituitarisme, l'administration de cortisone ou d'hydrocortisone donne des résultats brillants.

F A C U L T E D E M E D E C I N E B R O U S S A I S
H O T E L - D I E U

ANNEE I972 N°

T H E S E

Pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Doctorat d'Etat)

Par

Abdelhamid S E L M I

né le IO juin I945 à Casablanca (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le :

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

L E S H Y P O G L Y C E M I E S O R G A N I Q U E S D E L ' A D U L T E

PROBLEMES DIAGNOSTICS ET THERAPEUTIQUES

(expérience de 42 observations)

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Président : Monsieur le Professeur D E R O T

P. MILLIEZ

B I B L I O G R A P H I E

1 - ASSAN R., TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., KOPF A., WELTI J.J. et DEROT M. : Un cas d'adénome bêta-langerhansien hypoglycémiant et d'adénomes parathyroïdiens secrétants : les polyadénomatoses.
Presse Médicale 1968, 76, 2259-2262.

2 - ASSAN R., LAMBERT P., MARTEAU J., CAMILLIERI J.P., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. et DEROT M. : Tumeur bêta-langerhansienne insulino-secrétante chez une femme atteinte de diabète sucré.
Presse Médicale, 1969, 77, 578.

3- ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., BARBANEL C., VAYSSE J., FAYE C., AUBERT Ph., et TOURNEUR M. : Hypoglycémie organique avec association d'une tumeur maligne rénale et d'un adénome langerhansien. Rôle déterminant des dosages d'insulinémie pour le diagnostic étiologique et la conduite chirurgicale.
Presse Médicale, 1969, 77, 1039.

4 - ASSAN R., and SLUSHER N. : Structure-function and structure immunoreactivity relationships of the glucagon molecule and related synthetic peptides.
Diabetes 1972 21, 843.

5 - BERKOWITZ S., PARRISH J.E. and FIELD J.B. : Factitious hypoglycemia. Why not Diagnose before laparotomy ?
Am J. Med. 1971, 51, 669-674.

6 - BLACKARD W.G., GARCIA A.R. and BROWN C.L. Jr : Effect of streptozotocin on qualitative aspects of plasma insulin in a patient with a malignant islet cell tumor.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1970, 31, 215.

7 - BREIDAHL H.D., PRIESTLEY J.T., RYNEARSON E.H. and ROCHESTER : Clinical aspects of hyperinsulinism. J.A.M.A., 1956; 160, 198-205.

8 - CAHILL G.F. : Physiology of insulin in man. Diabetes, 1971, 20, 785-799.

9 - CROISIER J.C., AZERAD E. et LUBETZKI J. : L'adénomatose polyendocrinienne (Syndrome de Wermer). A propos d'une observation personnelle. Revue de la littérature. Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 8, 494-525.

10 - DEROT M., TCHOBROUTSKY G., et ROUDIER : Coma hypoglycémique mortel par hypopituitarisme secondaire à la localisation hypophysaire d'une sarcoïdose (maladie de Besnier-Boeck-Schaumann). Bull. et Mém. Sté Méd. Hôp. Paris, 1959, 7-8, 225.

11 - DEROT M. , GOURY-LAFFONT M., RATHERY M. ET ROUDIER : L'hypoglycémie dans les tumeurs malignes du foie. Le Diabète, 1959, 7, 25-31.

12 - DEROT M., RAUTUREAU J. et RATHERY M. : L'adénome langerhansien hypoglycémiant. Presse Médicale 1965, 73, 4, 163.

13 - DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J; et TCHOBROUTSKY G. : Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes. Presse Médicale, 1967, 75, 21.

14 - DEROT M., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R., et RATHERY M. : Insuline, glucagon et somatotrope plasmatiques dans quatre observations d'hypoglycémie par adénome langerhansien. Marseille Méd., 1967, I, 1-8.

15 - Editorial : Le diagnostic des hypoglycémies organiques. Valeurs des explorations fonctionnelles de la glycorégulation.
Presse Médicale, 1966, 74, 45, 2303-2304.

16 - FREYCHET P., ROSSELIN G., ASSAN R., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G. and DEROT M. : Non-elevated growth hormone and glucagon fasting plasma levels in 12 cases of spontaneous hypoglycemia stimulation by arginine infusion.
Excerpta Med. 1967, 140, 170.

17 - KITABCHI A.E., DUCKWORTH W.C., BRUSH J.S. and HEINEMANN M. : Direct measurement of proinsulin in human plasma by the use of an insulin-degrading enzyme.
J. of Clin. Invest. 1971, 50, 9, 1792-1799.

18 - LAURENT J., FLOQUET J. and DEBRY G. : Hypoglycemic tumours.
1 vol. Excerpta Medica ed., Amsterdam, 1969.

19 - PATEL J., WAJCNER G., and CORMIER J.M. : Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Données chirurgicales et anatomo-pathologiques.
Presse Médicale, 1965, 73, 5, 223-228.

20 - POWER L. : A glucose-responsive insulinoma. Reprinted from the Journal of the American Medical Association 1969, 207, 893-896.

21 - ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J; and TCHOBROUTSKY G. : Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes.
Revue de la littérature. La presse Médicale 1967, 75, 21, 1045-1050.

22 - SCHNELLE N., MOLNAR G.D., FERRIS D.O., ROSEVEAR J.W. and MOFFITT E.A. : Circulating glucose and insulin in surgery for insulonas.
J. of the American Medical Association, 1971, 217, 1073-1078.

23 - SHERMAN B.M., GORDEN Ph., ROTH J. and FREYCHET P. :
Circulating insulin : the proinsulin-like properties of "big" insulin in patients without islet cell tumors.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 4, 849-858.

24 - STEINER D.F. : Proinsulin and the biosynthesis of insulin.
N. Engl. J. Med., 1969, 280, 1106.

oOo